

Febrero de 2024

15

Esta es una publicación para su distribución entre los miembros de la AVHH y sus contenidos están libres de *copyright*, pudiendo ser empleados en cualquier medio y circunstancia con la condición de citar su origen.

ISSN
2445-1010 (Internet)
2445-1029 (Impresa)

Febrero de 2024

Publicación realizada por la AVHH

Benicasim

6-9 / **Febrero 2024**

Sede: Hotel Intur Orange,
Av. Gimeno Tomas, 9,
12560 Benicasim

XVIII

REUNIÓN ANUAL

avhh

ASOCIACIÓN VALENCIANA DE hematología y hemoterapia

Revista Valenciana de Hematología y Hemoterapia

Publicación oficial de la AVHH



<http://www.avhh.org/>

La Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia, AVHH, es una sociedad médico científica sin fines lucrativos dirigida a promover y proteger el desarrollo de la Especialidad en todos sus ámbitos y competencias, defender los intereses profesionales de sus especialistas y servir de nexo entre sus asociados. Pueden ser miembros de la AVHH los especialistas en Hematología-Hemoterapia que desarrollen su actividad profesional en el ámbito de la Comunidad Valenciana y, también, los licenciados universitarios que estén trabajando en alguna de las áreas de la especialidad.

La asociación se constituyó el 7 de abril de 2006. Está inscrita desde el 20 de julio de 2006 en el Registro de Asociaciones de la Generalitat Valenciana con el Número CV-01-039493-V de la Sección Primera.

Junta Directiva de la AVHH 2023-2024

Presidente: María José Terol

Vicepresidente: Mar Tormo

Secretario: Santiago Bonanad

Tesorero: Amando Blanquer

Vocales: Venancio Conesa, Raimundo García, María Guinot, Paqui López, Betina Picón, Amparo Santamaría, Sonia Garcés

Edición y dirección: Santiago Bonanad

Depósito Legal: V451-2016

ISSN: 2445-1010 (Internet) 2445-1029 (Ed. Impresa)

Impreso en Sollana, Calatayud Estudi Gràfic, S.L.

Edita: Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia (AVHH)

Todo el material incluido en esta publicación refleja la opinión de los autores correspondientes y es propiedad de la AVHH. La utilización de esta información es libre, pero debe citarse la fuente si se emplea públicamente.

Contenido

03 Editorial

04 Información

05 Grupo de trabajo en infecciones y buscador de ensayos

Mar Tormo Díaz

06 Artículos originales

07 Alteraciones de la hemostasia con tendencia al sangrado en patologías oncohematológicas

Arantxa Ruiz & Brais Lamas, et al.

10 Tratamiento post-inducción en el paciente con leucemia mieloide aguda de riesgo intermedio en primera remisión completa, ¿es necesario el trasplante alogénico?

Marcos Rivada, Mar Tormo.

14 Casos clínicos

15 Leucemia mieloide crónica de presentación trombocitémica

Juan Eirís et al.

17 Leucemia/linfoma T del adulto

Ana Bataller et al.

20 Leucemia mieloide aguda en remisión completa con mielemia

Sonia Martí et al.

22 Sarcoma de células de Langerhans: diagnóstico, tratamiento y evolución. A propósito de un caso

Sonia Pi et al.

26 XVIII Reunión Anual AVHH

27 Encuentros con el experto *online*

28 Programa oficial

36 Pósteres (41) presentados a la XVIII Reunión Anual de la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia

Premios a las dos mejores comunicaciones

78 Notas

79 Entidades colaboradoras

Editorial

Queridos compañer@s:

Desde Castellón, os damos la bienvenida a la XVIII Reunión Anual de la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia (AVHH) que este año se celebra los días 8 y 9 de febrero en Benicàssim. El formato de la reunión es similar a años anteriores, vamos a poder disfrutar los días previos 6 y 7 de febrero de varios simposios satélites en formato virtual donde se abordarán temas de gran actualidad e interés para nuestra formación en el campo del mieloma, la leucemia linfática crónica y la mielofibrosis. Para ello, contaremos con profesionales con gran experiencia y de reconocido prestigio nacional e internacional, que nos aportarán una visión práctica en el manejo de dichas patologías.

El programa científico de la reunión presencial que hemos diseñado, con gran ayuda de los miembros de la Junta Directiva, abarca todas las áreas de la hematología, con ponencias que van desde las enfermedades raras como la enfermedad de Gaucher, la hemoglobinuria paroxística nocturna y la drepanocitosis, las nuevas terapias en patología mieloide hasta la terapia de redirección de las células T en la patología linfocítica y el mieloma, sin olvidarnos de los pilares básicos de nuestra especialidad como son la hemoterapia, la hemostasia y el diagnóstico hematológico. Toda esta diversidad de contenidos que hemos preparado con tanto cariño, queremos que siga demostrando que la especialidad de Hematología y Hemoterapia es la más fascinante de todas, pero además, que está en continua progresión y desarrollo.

Este año la lección magistral "Javier Rafecas" corre a cargo del Dr. Guillermo Sanz Santillana, a quien desde aquí queremos agradecer toda la labor incondicional que ha realizado durante 11 años como presidente de nuestra sociedad. Nos ha guiado y enseñado este tiempo a gestionar la AVHH y es uno de los grandes responsables de que en la actualidad esta sociedad sea reconocida como una de las más relevantes de la hematología española y que sirva de ejemplo el elevado nivel de calidad de nuestras reuniones anuales.

También agradecemos a la junta Directiva su apoyo en la elaboración del programa científico, a Doctaforum y en concreto a Susana Lasasa por su logística y organización, a la industria farmacéutica por su colaboración en la promoción de la formación e investigación, a todos los ponentes y moderadores por el esfuerzo en la actualización y transmisión de esta información, y a los que han aportado comunicaciones y casos clínicos a nuestra revista por divulgar su experiencia. Pero, sobre todo, a cada uno de vosotr@s que asistiréis a este evento porque sin vosotr@s no tendría ningún sentido la organización de estas reuniones.

Desde Castellón, como coordinadores de la reunión, os enviamos un fuerte abrazo para tod@s y esperamos que estos días os sintáis como en vuestra casa en este entorno tan maravilloso junto al mar Mediterráneo como es Benicàssim.

María Guinot Martínez y Raimundo García Boyero
Coordinadores de la XVIII Reunión Anual de la AVHH

Información de la AVHH

Grupo de trabajo en infecciones y buscador de ensayos

Mar Tormo Díaz
Vicepresidenta de la AVHH

 Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia 2023/03/2023	PROTOCOLO INFECCIÓN BACTERIANA AVHH		
	Nº Versión 01	Fecha Última Versión 02/12/2023	Página 1 de 25
 Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia	PROTOCOLO INFECCIÓN FÚNGICA AVHH		
	Nº Versión 01	Fecha Última Versión 02/04/2023	Página 1 de 63
 Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia	INFECCIONES RELACIONADAS CON CATÉTERES		
	Nº Versión 01	Fecha Última Versión 01/12/2023	Página 1 de 20

Queridos compañeros y compañeras,

Aunque seguro que muchos de vosotros ya estáis al corriente, quisiera haceros partícipes de algunas novedades de la AVHH.

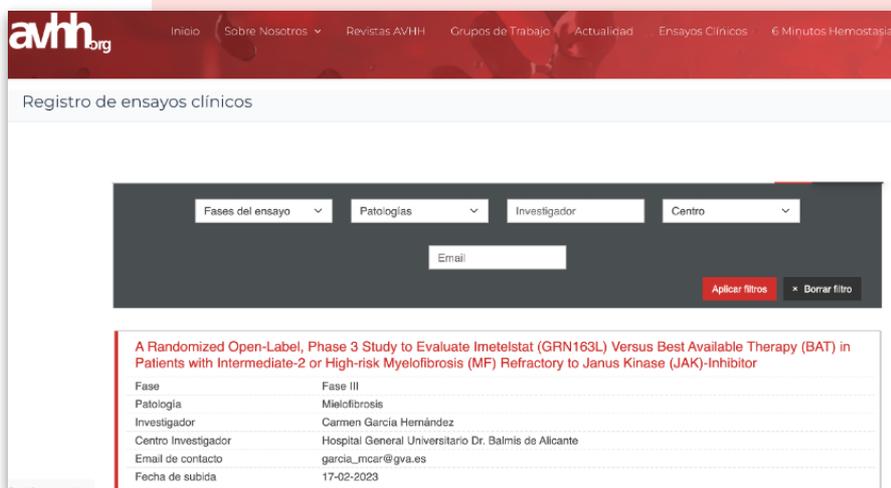
La AVHH siempre ha sido un espacio abierto destinado a apoyar la difusión científica en todos los ámbitos de nuestra especialidad. En este sentido en diciembre de 2021 se creó el **Grupo de Trabajo de Hematología e Infecciones en la Comunidad Valenciana** cuyos objetivos son promover el conocimiento y la investigación en patología infecciosa en el paciente hematológico y apoyarnos mutuamente en un tema donde todavía somos aficionados.

Nuestras líneas de trabajo son, entre otras, consensuar protocolos clínicos que sean útiles para todos los centros hospitalarios y todo tipo de paciente hematológico, comentar casos clínicos relevantes, organizar charlas educativas y crear grupos de trabajo.

En la actualidad, muchos hospitales de la Comunidad Valenciana y más de 30 hematólogos estamos participando en las reuniones y en la redacción de protocolos. Quería destacar la elaboración y difusión entre los miembros de varias guías que están disponibles para todos los miembros del grupo y que pensamos pueden ser muy útiles en nuestra práctica clínica habitual.

En los próximos meses tenemos previsto continuar elaborando mas guías, así como con un programa educativo propio que nos sirva de aprendizaje y actualización de la patología infecciosa aplicada a nuestros pacientes.

Otra de las novedades es la incorporación en la página web de un **buscador de los ensayos clínicos disponibles** en los hospitales de la Comunidad Valenciana de la AVHH. Aunque éste era un objetivo de la AVHH desde hace tiempo, es ahora cuando está funcionando correctamente y de manera actualizada. Desde la junta directiva creemos que la incorporación de este buscador nos brinda la oportunidad de conocer los ensayos clínicos disponibles de manera rápida y donde los más beneficiados son nuestros pacientes.



avhh.org Inicio Sobre Nosotros Revistas AVHH Grupos de Trabajo Actualidad Ensayos Clínicos 6 Minutos Hemostasia

Registro de ensayos clínicos

Fases del ensayo Patologías Investigador Centro

Email

Aplicar filtros Borrar filtro

A Randomized Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Imetelstat (GRN163L) Versus Best Available Therapy (BAT) in Patients with Intermediate-2 or High-risk Myelofibrosis (MF) Refractory to Janus Kinase (JAK)-Inhibitor

Fase	Fase III
Patología	Mielofibrosis
Investigador	Carmen Garcia Hernández
Centro Investigador	Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante
Email de contacto	garcia_mcer@gva.es
Fecha de subida	17-02-2023

Gestión de cookies

Mar Tormo Díaz
Vicepresidenta de la AVHH

Artículos originales

Artículos originales

Alteraciones de la hemostasia con tendencia al sangrado en patologías oncohematológicas

Arantxa Ruíz López^{1*}, Brais Lamas Rodríguez^{2*}, Ana Rosa Cid Haro², Saturnino Haya Guaita², Fernando Ferrando Gosp², Amando Blanquer Cots², Antonio Moscardó Martínez², Santiago Bonanad Boix²

1.Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Arnau de Vilanova. 2.Servicio de Hematología y Hemoterapia. Unidad de Hemostasia y trombosis. Hospital Universitari i Politècnic La Fe

*Autores con contribución equitativa al estudio

Introducción. Con frecuencia, las patologías oncohematológicas presentan, como una de sus complicaciones principales, la tendencia al sangrado. La trombocitopenia (bien sea secundaria a la propia infiltración de las células patológicas o bien sea secundaria al tratamiento) es habitualmente una de las causas más conocidas. Sin embargo, en otras ocasiones, este tipo específico de pacientes presentan sangrados debido a otras causas menos frecuentes y que son necesarias conocer ya que presentan un diagnóstico y tratamiento particulares.

En las siguientes tablas se resumen las alteraciones de la hemostasia que se deben tener presentes ante un sangrado en un paciente con una enfermedad oncohematológica.

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS			
Patología	Alteración de la hemostasia	Mecanismo fisiopatológico	Tratamiento
Leucemia mieloide crónica	Disfunción plaquetaria	Maduración anómala de megacariocitos por infiltración medular de células clonales	Etiológico. Soporte
	Déficit de factor XIII	Mecanismo no bien comprendido	
Trombocitemia esencial	Enfermedad de von Willebrand adquirida	Consumo de factor de von Willebrand (FVW) por adhesión a plaquetas y proteólisis de multímeros de FVW de alto peso molecular (MAPM)	Etiológico. Soporte. Se podría utilizar DDAVP o concentrado de FVIII/FVW *
Leucemia neutrofilica crónica	Disfunción plaquetaria	Maduración anómala de megacariocitos por infiltración medular de células clonales	Etiológico. Soporte
	Disfunción endotelial y fragilidad capilar	Infiltración vascular por células clonales	

* Se pueden emplear antifibrinolíticos, salvo contraindicación. En caso de utilizarlos, la pauta sería Amchafibrin oral 20-25 mg/kg/8h o intravenoso 8-10 mg/kg/8h.

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS			
Patología	Alteración de la hemostasia	Mecanismo fisiopatológico	Tratamiento
Linfoma Hodgkin y Linfoma No Hodgkin	Enfermedad de von Willebrand adquirida *	Aclaramiento aumentado de FVW por autoanticuerpos y adsorción de MAPM de FVW por células tumorales	Etiológico DDAVP. Concentrado de FVIII/FVW. rFVIIa. IgIV (si anticuerpos IgG)
	Púrpura trombocitopénica inmune (PTI) o síndrome de Evans (si asociado con anemia hemolítica autoinmune)	Autoinmunidad (bien porque la propia célula tumoral actúa como célula presentadora de antígenos o bien por fallos a nivel del proceso de control de los linfocitos autorreactivos)	No siempre precisa tratamiento etiológico (es el caso de la leucémica linfocítica crónica) Corticoides, IgIV, y tratamientos de segunda línea de la PTI
	Inhibidores de la tirosin kinasa de Bruton (BTK)	Inhibición de la BTK y otras kinasas (como la tirosin kinasa de la familia Tec) que juegan un papel importante en la agregación plaquetar mediada a través del receptor de colágeno GPVI. También afecta a vía activada por la unión del FVW con el receptor GP-Ib plaquetar y a la unión plaqueta-plaqueta a través del fibrinógeno	Suspensión periprocedimiento invasivo: 3-7 días Sangrados menores: suspender 2-3 días Sangrados mayores: transfusión de plaquetas En caso de precisar anticoagulación se recomienda apixabán a dosis reducidas

* Se pueden emplear antifibrinolíticos, salvo contraindicación. En caso de utilizarlos, la pauta sería Amchafibrin oral 20-25 mg/kg/8h o intravenoso 8-10 mg/kg/8h.

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES/DISCRASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS			
Patología	Alteración de la hemostasia	Mecanismo fisiopatológico	Tratamiento
Gammapatía monoclonal de significado incierto	Enfermedad de von Willebrand adquirida	Aclaramiento aumentado de FVW por componente monoclonal	Etiológico (sólo en ocasiones). Soporte. Se podría utilizar DDAVP, concentrados de FVIII/FVW, rFVIIa, IgIV (si anticuerpos IgG) *,**
	Disfunción de agregación plaquetaria	Adhesión de componente monoclonal a plaquetas en receptores de agregación	Etiológico. Soporte
Mieloma múltiple	Enfermedad de von Willebrand adquirida	Aclaramiento aumentado de FVW por componente monoclonal	Etiológico. Soporte. Se podría utilizar DDAVP, concentrados de FVIII/FVW, rFVIIa, IgIV (si anticuerpos IgG) *,**
	Disfunción de agregación plaquetaria	Adhesión de componente monoclonal a plaquetas en receptores de agregación	Etiológico. Soporte
	Disfibrinogenemia	Adhesión de componente monoclonal a fibrinógeno impidiendo su polimerización	Etiológico. Soporte. Fibrinógeno (probablemente poco efectivo) **
Enfermedad de Waldenström	Enfermedad de von Willebrand adquirida	Aclaramiento aumentado de FVW por componente monoclonal	Etiológico. Soporte. Se podría utilizar DDAVP, concentrados de FVIII/FVW *,**
	Disfunción de agregación plaquetaria	Adhesión de componente monoclonal a plaquetas en receptores de agregación	Etiológico. Soporte
	Hiperviscosidad y fragilidad capilar	Componente monoclonal IgM provoca aglutinación con hematíes y esto induce tracción a nivel endotelial que desgarrar los vasos sanguíneos	Etiológico. Soporte. Plasmaféresis
Amiloidosis	Enfermedad de von Willebrand adquirida	Adhesión de FVW a fibras de amiloide, que provoca aumento de aclaramiento	Etiológico. Soporte. Se podría utilizar DDAVP, concentrados de FVIII/FVW
	Disfibrinogenemia	Adhesión de componente monoclonal a fibrinógeno impidiendo su polimerización	Etiológico. Soporte. Fibrinógeno (probablemente poco efectivo)
	Déficit de factor X	Adsorción de factor X y pentraxina 2 a fibras de amiloide, que provoca aumento de aclaramiento, sobre todo a nivel esplénico	Etiológico. Soporte. CCP. Concentrado con Factor IX/X (probablemente poco efectivos)
	Fragilidad capilar	Infiltración de vasos por fibras de amiloide	Etiológico. Soporte

* Se pueden emplear antifibrinolíticos, salvo contraindicación. En caso de utilizarlos, la pauta sería amchafibrin oral 20-25 mg/kg/8h o intravenoso 8-10 mg/kg/8h.
 ** Valorar plasmaféresis si hemorragia grave que no se controla.

LEUCEMIAS AGUDAS			
Patología	Alteración de la hemostasia	Mecanismo fisiopatológico	Tratamiento
Leucemias agudas	Coagulación intravascular diseminada	Consumo de factores de coagulación por activación masiva de las vías de coagulación	Etiológico. Soporte (fibrinógeno, transfusión PFC, CP...)
Leucemia promielocítica aguda	Coagulación intravascular diseminada	Exposición de factor tisular en la membrana de las células blásticas, que activan la vía extrínseca de la coagulación	Etiológico (inicio precoz). Soporte (fibrinógeno, transfusión PFC, CP...)
	Hiperfibrinólisis	Aumento de tPA y uPA por aumento de su cofactor, la Anexina II, en la membrana de los blastos	

TERAPIAS CELULARES			
Terapia	Alteración de la hemostasia	Mecanismo fisiopatológico	Tratamiento
Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)	Tanto en el TPH como en la terapia CART, se está estudiando, en mayor profundidad, la importancia de la disfunción endotelial en la fisiopatología de algunas de sus complicaciones más importantes.		
CAR-T	<ul style="list-style-type: none"> En el caso de el TPH, en relación con el síndrome de obstrucción sinusoidal, la enfermedad del injerto contra el receptor aguda y la microangiopatía trombótica del trasplante. En el caso de la terapia CART, en relación con el síndrome de liberación de citoquinas y la neurotoxicidad (ICANS: <i>Innate effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>). 		
	Se está analizando si ciertos marcadores endoteliales, producidos en relación con esta disfunción endotelial, entre ellos algunos relacionados con la hemostasia como el FVW, podrían predecir estas complicaciones. En relación con la disfunción endotelial, además, los pacientes sometidos a terapia CART pueden presentar signos analíticos de coagulación intravascular diseminada: aumento de los tiempos de coagulación y Dímeros D y disminución de fibrinógeno y cifra de plaquetas.		

Referencias

1. Sener Y, Okay M, Aydin S, Buyukasik Y, Akbiyik F, Dikmen ZG. TKI-Related Platelet Dysfunction Does Not Correlate With Bleeding in Patients With Chronic Phase-Chronic Myeloid Leukemia With Complete Hematological Response. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019 Jan-Dec;25:1076029619858409.
2. Schafer AL. Thrombotic, Vascular, and Bleeding Complications of the Myeloproliferative Neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021 Apr;35(2):305-324.
3. Szuber N, Elliott M, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2020 update on diagnosis, molecular genetics, prognosis, and management. *Am J Hematol*. 2020 Feb;95(2):212-224.
4. Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica*. 2020 Aug;105(8):2032-2037. doi: 10.3324/haematol.2020.255117. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32554559; PMCID: PMC7395262.
5. Barcellini W, Giannotta JA, Fattizzo B. Autoimmune Complications in Hematologic Neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 26;13(7):1532. doi: 10.3390/cancers13071532. PMID: 33810369; PMCID: PMC8037071.
6. Durani U, Go RS, Kay NE. Immune-mediated hemolytic anemia and thrombocytopenia in clonal B-cell disorders: a review. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018 Oct;16(10):670-676. PMID: 30543597.
7. Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, McCarty OJT, Danilov AV, DeLoughery TG. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost*. 2017 May;15(5):835-847. doi: 10.1111/jth.13651. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28182323; PMCID: PMC6152914.
8. Lipsky A, Lamanna N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020 Dec 4;2020(1):336-345. doi: 10.1182/hematology.2020000118. PMID: 33275698; PMCID: PMC7727553. Abou-Ismaïl MY, Rodgers GM, Bray PF, Lim MY. Acquired von Willebrand syndrome in monoclonal gammopathy - A scoping review on hemostatic management. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021 Feb 17;5(2):356-365.
9. Hinterleitner C, Pecher AC, Kreißelmeier KP, Budde U, Kanz L, Kopp HG, Jaschonek K. Disease progression and defects in primary hemostasis as major cause of bleeding in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2020 Jan;104(1):26-35.
10. Hinterleitner C, Pecher AC, Kreißelmeier KP, Budde U, Kanz L, Kopp HG, Jaschonek K. Disease progression and defects in primary hemostasis as major cause of bleeding in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2020 Jan;104(1):26-35.
11. Nicol M, Siguret V, Vergaro G, Aimò A, Emdin M, Dillinger JG, Baudet M, Cohen-Solal A, Villesuzanne C, Harel S, Royer B, Arnulf B, Logeart D. Thromboembolism and bleeding in systemic amyloidosis: a review. *ESC Heart Fail*. 2022 Feb;9(1):11-20.
12. Wang TF, Makar RS, Antic D, Levy JH, Douketis JD, Connors JM, Carrier M, Zwicker JI. Management of hemostatic complications in acute leukemia: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2020 Dec;18(12):3174-3183.
13. Mantha S, Tallman MS, Soff GA. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? *Curr Opin Hematol*. 2016 Mar;23(2):121-6.
14. Moreno-Castaño AB, Salas MQ, Palomo M, Martínez-Sánchez J, Rovira M, Fernández-Avilés F, Martínez C, Cid J, Castro P, Escolar G, Carreras E, Diaz-Ricart M. Early vascular endothelial complications after hematopoietic cell transplantation: Role of the endotheliopathy in biomarkers and target therapies development. *Front Immunol*. 2022 Nov 21;13:1050994. doi: 10.3389/fimmu.2022.1050994. PMID: 36479117; PMCID: PMC9720327.
15. Lia G, Giaccone L, Leone S, Bruno B. Biomarkers for Early Complications of Endothelial Origin After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Do They Have a Potential Clinical Role? *Front Immunol*. 2021 May 19;12:641427. doi: 10.3389/fimmu.2021.641427. PMID: 34093530; PMCID: PMC8170404.
16. Galli E, Sorà F, Hohaus S, Fresa A, Pansini I, Autore F, Metafuni E, Innocenti I, Limongiello MA, Giammarco S, Laurenti L, Bacigalupo A, Chiusolo P, De Stefano V, Sica S. Endothelial activation predicts disseminated intravascular coagulopathy, cytokine release syndrome and prognosis in patients treated with anti-CD19 CAR-T cells. *Br J Haematol*. 2023 Apr;201(1):86-94. doi: 10.1111/bjh.18596. Epub 2022 Dec 11. PMID: 36503182.
17. Wang Y, Qi K, Cheng H, Cao J, Shi M, Qiao J, Yan Z, Jing G, Pan B, Sang W, Li D, Wang X, Fu C, Zhu F, Zheng J, Li Z, Xu K. Coagulation Disorders after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Analysis of 100 Patients with Relapsed and Refractory Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 May;26(5):865-875. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.11.027. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31786240.

Tratamiento post-inducción en el paciente con leucemia mieloide aguda de riesgo intermedio en primera remisión completa, ¿es necesario el trasplante alogénico?

Marcos Rivada, Mar Tormo

Hospital Clínico Universitario, València. Instituto de investigación INCLIVA

Resumen. La elección del tratamiento post-inducción en pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA) de riesgo intermedio plantea un desafío, particularmente debido a la falta de evidencia clara sobre los beneficios del trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TPH) en esta población. La complejidad se ve acentuada por la diversidad genética en este grupo de pacientes y las modificaciones en las clasificaciones diagnósticas y citogenéticas de riesgo. Aunque el alo-TPH se considera la opción preferida, especialmente en pacientes con alto riesgo de recaída, su beneficio en aquellos en remisión completa (RC) con enfermedad residual medible (ERM) negativa sigue siendo incierto; de hecho, diversos estudios respaldan la re-estratificación inicial de los pacientes del grupo de riesgo intermedio, teniendo en cuenta la ERM y el perfil mutacional. La optimización de la intensidad del régimen de acondicionamiento también es motivo de debate al haberse observado que los regímenes mieloablativos (MAC) presentan ventajas sobre los de intensidad reducida (RIC) en pacientes con ERM positiva pero no en el caso de pacientes con ERM negativa. Por último, el empleo de alo-TPH en la LMA con mutaciones de FLT3-ITD de riesgo intermedio en la era de los inhibidores de FLT3 también está en cuestionamiento como consecuencia de los resultados obtenidos por estos fármacos. Por todo ello, el desarrollo de ensayos clínicos comparativos entre las diversas opciones terapéuticas se presenta como el enfoque más eficaz para avanzar en la estratificación y proporcionar orientación clínica precisa en el manejo de la LMA de riesgo intermedio.

Introducción

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una enfermedad clonal heterogénea originada por la acumulación de alteraciones genéticas somáticas adquiridas que provocan una proliferación descontrolada de precursores hematopoyéticos inmaduros. Esta diversidad genética cobra especial relevancia en los pacientes con LMA clasificados como de riesgo intermedio según las guías de la *European LeukemiaNet* (ELN), ya que la aparición de nuevos marcadores (genéticos, funcionales, post-remisión,...) y tratamientos dirigidos (inhibidores de FLT3) han definido de manera más precisa el pronóstico, llevando a la reclasificación de estos pacientes en los grupos de riesgo favorable o adverso. En la actualidad, las opciones de tratamiento post-remisión en el grupo de pacientes de riesgo intermedio son controvertidas al desconocerse el beneficio del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) recomendado en pacientes del grupo de riesgo desfavorable.

Indicaciones y resultados actuales del trasplante alogénico en LMA

La LMA representa la indicación más común para la realización de un trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TPH), que supone un pilar esencial en su abordaje terapéutico. En las últimas décadas se ha observado un incremento sostenido en el número de trasplantes realizados a pacientes con LMA, que se atribuye a los avances en los regímenes de acondicionamiento (como la implementación de regímenes no mieloablativos y de intensidad reducida) y a la aparición de fuentes alternativas de progenitores (que amplió la disponibilidad de donantes).

Las indicaciones habituales para la realización de un alo-TPH incluyen a: (1) pacientes en primera remisión completa (RC1) si el riesgo de recaída supera el 35-40%, (2) pacientes en segunda o posteriores remisiones completas y (3) pacientes refractarios a la primera línea de tratamiento independiente del riesgo.¹

La decisión de llevar a cabo un alo-TPH en RC1 se realiza tras ponderar el riesgo-beneficio del mismo, provocado por la reducción del riesgo de recaída (CIR) y el aumento de la mortalidad no relacionada con la recaída (NRM).² Aunque la evaluación debe ser personalizada considerando factores como la edad, el estado funcional y las comorbilidades; se ha observado que los pacientes que obtienen mayores beneficios son los de riesgo intermedio o desfavorable según los criterios de ELN2017; o bien riesgo favorable con persistencia de enfermedad residual medible tras el tratamiento de consolidación/intensificación.

Esta indicación se fundamenta en las conclusiones de varios estudios que compararon los resultados en pacientes con disponibilidad de donante versus no donante y en los que se demostró una mejor supervivencia global (SG) en pacientes de alto riesgo definidos por características citogenéticas. En este sentido, el estudio del grupo HOVON-SAKK analizó pacientes con LMA en RC1 elegibles para trasplante alogénico según tuvieran donante familiar HLA-idéntico disponible (32%) o no disponible (58%). Aunque la mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM) fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con donante (21% vs 4%), tanto la CIR como la supervivencia libre de progresión (SLP) fueron menores en el grupo con donante disponible. Al realizar un análisis por subgrupos, se objetivó que la SLP y SG fueron significativamente mejores en pacientes con donante y que pertenecían al grupo citogenético de riesgo intermedio o adverso. Este estudio mostró que los pacientes con LMA y riesgo citogenético intermedio o adverso son los que claramente se benefician de recibir el alo-TPH.³

Cambios en la definición de riesgo intermedio. Diferencias entre la ELN 2017 y 2022

El continuo progreso en el conocimiento genético, resultado de los análisis de expresión genética y la secuenciación de nueva generación (NGS), ha facilitado la identificación de biomarcadores

relacionados con leucemias agudas que han resultado en una mayor afinación diagnóstica y pronóstica. El avance genético, citogenético y molecular justificó la actualización de la cuarta edición de la Clasificación de Tumores Hematolinfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴, con la actual fragmentación en dos clasificaciones distintas: la quinta edición de la Clasificación de Tumores Hematolinfoides de la OMS⁵ y la Clasificación de Consenso Internacional (ICC).⁶

Estos cambios han supuesto una reclasificación de los pacientes con LMA de riesgo intermedio, tal y como muestra el estudio de Huber et al., que analiza los principales cambios: (1) la reducción de entidades definidas solo por morfología, pasando del 13% en la clasificación de la OMS 2016 al 5% en la clasificación de la OMS 2022 e ICC; (2) un aumento en la incidencia de LMA relacionada con mielodisplasia, que se incrementó del 22% en la clasificación de la OMS 2016 al 28% en la clasificación de la OMS 2022 y al 26% en la ICC, tras la inclusión en este grupo las mutaciones en genes relacionados con la mielodisplasia, (3) la reclasificación de la LMA-RUNX1 y (4) la existencia de criterios de inclusión diferentes para las LMA-CEBPA mutadas en cada una de las clasificaciones, así como en las relacionadas con la mielodisplasia (la ICC excluye de este grupo las LMA con mutación TP53).⁷

De igual manera, las guías de la *European LeukemiaNet 2022* también fueron actualizadas siguiendo los criterios propuestos por la clasificación ICC. El grupo intermedio se vio afectado principalmente por dos cambios: (1) todos los pacientes con mutaciones FLT3-ITD pasaron a pertenecer al grupo de riesgo intermedio independientemente de la coexistencia de mutaciones de NPM1 y del ratio alélico de FLT3-ITD; y (2) la LMA con alteraciones moleculares no clasificadas como adversas o favorables han disminuido al incluirse la LMA con mutaciones en genes relacionados con la mielodisplasia en el grupo adverso.⁸ Sin embargo, las consecuencias de esta actualización han sido analizadas en otros estudios donde se observó que ELN2022 no suponía una mejor herramienta pronóstica con respecto a la ELN2017 en el grupo de riesgo intermedio.^{9,10}

Con el propósito de validar la ELN2022, el grupo PETHEMA llevó a cabo un análisis de los efectos del cambio de clasificación en una cohorte de 546 pacientes elegibles para tratamiento intensivo. Se observó una disminución en la representación de los grupos favorable e intermedio, acompañada de un aumento en el grupo adverso en comparación con la clasificación de la ELN2017. Este fenómeno se atribuyó a un cambio de grupo de riesgo en el 14,5% de los pacientes, principalmente originado por la falta de reconocimiento del pronóstico del ratio alélico del FLT3 y por la inclusión de genes asociados con la mielodisplasia en el grupo de riesgo adverso. Con el objetivo de mejorar la capacidad pronóstica de la ELN2022, se realizó un análisis por subgrupos que reveló que los pacientes incluidos en el grupo de riesgo adverso pero con una única mutación relacionada con genes asociados con la mielodisplasia presentan una mayor supervivencia que aquellos con ≥ 2 mutaciones. Estos pacientes tuvieron una supervivencia similar a la del grupo de riesgo intermedio, lo cual sugiere la conveniencia de ubicar a este subgrupo de pacientes en la categoría de riesgo intermedio en lugar de en el grupo de riesgo adverso.¹¹

Resultados del Alo-TPH vs trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TASP vs quimioterapia estándar de consolidación en LMA de riesgo intermedio)

Actualmente existe controversia sobre el tratamiento óptimo post-inducción en los pacientes de riesgo intermedio ya que, al contrario que los pacientes de riesgo adverso, no se ha demostrado un beneficio evidente en el empleo del alo-TPH como estrategia post-remisión.

Tradicionalmente, la intensificación post-remisión mediante un alo-TPH se ha asociado a un aumento en la SG y una reducción del riesgo de recaída, pero con aumento de la TRM; esto último ha propiciado la valoración de alternativas terapéuticas, entre las que destaca el trasplante autólogo (TASP). Este proporciona un menor número de complicaciones a costa de la ausencia del efecto injerto contra la leucemia. Para conocer el efecto de estas opciones terapéuticas, el grupo PETHEMA analizó retrospectivamente los resultados de una cohorte de pacientes de riesgo intermedio citogenético que recibieron TASP o alo-TPH en RC1 tras tratamiento quimioterápico intensivo. Los resultados indicaron que el alo-TPH se asoció de manera significativa con una mejor SG, SLE, CIR y una mayor NRM en comparación con el TASP. Este estudio sugiere que dentro del grupo de riesgo citogenético intermedio en RC1, el TASP puede ser una opción válida para pacientes con riesgo molecular favorable, mientras que alo-HSCT debería ser la estrategia preferida post-remisión en pacientes con riesgo molecular intermedio o desfavorable.¹²

Por otra parte, el ensayo clínico ETAL-1 comparó los resultados de pacientes con LMA de riesgo citogenético intermedio y donante compatible asignados aleatoriamente a recibir alo-TPH o quimioterapia de consolidación convencional con la opción de rescate con alo-TPH en caso de recaída. Pese al cierre prematuro por la lenta incorporación de pacientes, los resultados obtenidos mostraron que el alo-HSCT se asociaba con SLP significativamente más larga, pero una SG similar al grupo tratado con quimioterapia. Sin embargo, es importante destacar que, aunque la clasificación citogenética empleada al inicio del estudio (2012) era la apropiada, no refleja los cambios actuales utilizados para clasificar el riesgo de estos pacientes y una parte sustancial de los pacientes del estudio ahora quedarían clasificados en el grupo de riesgo adverso o favorable según los criterios de ELN 2017 y 2022.¹³

En otro estudio se exploraron los resultados del trasplante haploidéntico en comparación con quimioterapia intensiva como terapia post-inducción en pacientes con LMA de riesgo citogenético intermedio en RC1 sin donante familiar HLA idéntico. La SLP y la SG a los 3 años fueron significativamente mejores en el grupo de pacientes que recibieron un trasplante haploidéntico que en el grupo de recibe quimioterapia. En el análisis multivariado, el tipo de tratamiento post-remisión (TPH haploidéntico vs quimioterapia) fue un factor de riesgo independiente tanto en la cohorte general como cuando se estratificó por enfermedad residual medible después de la segunda consolidación. Los autores concluyen que, en ausencia de un donante familiar idéntico por HLA, el trasplante haploidéntico podría ser una terapia post-remisión superior a la quimioterapia como tratamiento de primera línea post-remisión para LMA de riesgo citogenético intermedio.¹⁴

Importancia de la enfermedad residual medible (ERM) y tratamiento post-remisión en la LMA de riesgo intermedio

La ERM es uno de los marcadores más importantes para predecir el riesgo de recaída post-remisión, al suponerse que su positividad implica la presencia de células leucémicas presentes no detectables por debajo del límite de sensibilidad de la microscopía óptica. Para respaldar esta afirmación, Araki et al. analizaron la diferencia en supervivencia según la ERM de una cohorte de 359 pacientes sometidos a alo-TPH en RC. La ERM fue evaluada mediante citometría de flujo multiparamétrica (CFM) de 10 colores, y cualquier nivel de positividad se consideró como positiva. Los resultados mostraron que los pacientes con RC con ERM negativa tenían una SG y una SLP significativamente mayor en comparación con los pacientes con ERM positiva o con enfermedad activa, con resultados similares entre los dos últimos grupos.¹⁵

Dada su capacidad predictiva, diversos estudios han explorado la incorporación de la ERM (ya sea por CFM, PCR o NGS) en algoritmos que la integren conjuntamente al riesgo genético del paciente, con el objetivo de seleccionar la estrategia terapéutica más adecuada en función de su riesgo de recaída post-remisión. Este enfoque adquiere relevancia ante la falta de datos que respalden los beneficios del alo-TPH en pacientes de riesgo intermedio.

El ensayo clínico del grupo GIMEMA AML 310 (www.clinicaltrials.gov, #NCT01452646) fue diseñado con el objetivo de determinar la estrategia de tratamiento post-remisión considerando factores citogenéticos/genéticos y los niveles de ERM post-consolidación mediante citometría de flujo en pacientes jóvenes con LMA de novo. En este contexto, los pacientes con LMA de riesgo intermedio en RC con ERM positiva recibían un alo-TPH, mientras que aquellos pacientes en RC con ERM negativa recibían un autotrasplante. La comparación de los resultados entre ambas cohortes reveló tasas similares de SG y SLP. De esta forma, se demostró el efecto antileucémico ejercido por el trasplante alogénico en pacientes de riesgo intermedio con ERM positiva y se señaló que aquellos pacientes de riesgo intermedio que lograron una ERM negativa no necesariamente requerían un alo-TPH, lo que contribuye a reducir la toxicidad a la que podrían estar sometidos.¹⁶

La ERM también parece desempeñar un papel crucial en la elección del tipo de régimen de acondicionamiento empleado en el

alo-TPH. Esta hipótesis se fundamenta en el análisis retrospectivo de la ERM mediante NGS, llevado a cabo por Hourigan et al. a partir de los resultados obtenidos en el ensayo clínico BMT CTN 0901 (ClinicalTrials.gov; #NCT01339910), en el que los pacientes con LMA en RC fueron asignados aleatoriamente a recibir un alo-TPH con régimen mieloablativo (MAC) o de intensidad reducida (RIC). El análisis reveló que los pacientes que recibían alo-TPH con ERM negativa presentaban una SG similar, independientemente de que recibieran acondicionamiento MAC o RIC, mientras que la SG y CIR a 3 años fue significativamente peor en los pacientes recibieron acondicionamiento RIC con ERM detectable. Este hallazgo muestra que, en pacientes con LMA en los que se detecta ERM previo al alo-TPH, los regímenes MAC obtienen en una supervivencia mejor que los regímenes RIC.¹⁷

Como respuesta a la creciente evidencia sobre el impacto de la ERM en el pronóstico y las decisiones terapéuticas, Jentzsch et al. realizaron un estudio en la que incorporaban la ERM post-remisión para mejorar su capacidad pronóstica de la ELN2022. De esta forma, el grupo de pacientes de riesgo intermedio de la ELN2022 se reclasificaba en riesgo favorable si alcanzaba una ERM negativa y adverso si presentaba una ERM positiva. Este cambio produjo que el 50% de los pacientes inicialmente clasificados como de riesgo intermedio en la ELN2022 pasasen a ser de riesgo favorable.¹⁸

Probablemente, la única manera de responder a la pregunta de cuál es el mejor tratamiento post-remisión en los pacientes con LMA de riesgo intermedio sería la realización de ensayos clínicos aleatorizados utilizando una estrategia de riesgo más actual en la que los pacientes con LMA con ERM negativa se asignen aleatoriamente entre alo-TPH, auto-TPH y quimioterapia de consolidación.¹⁹

Tratamiento post-remisión en pacientes con LMA con mutación de FLT3-ITD

Uno de los cambios significativos introducidos en la actualización de la ELN2022 ha sido la inclusión de la LMA con mutación de FLT3-ITD en el grupo de riesgo intermedio, independientemente de la proporción alélica o de la coexistencia de mutación de NPM1. Estos factores previamente otorgaban un riesgo favorable, intermedio o adverso con medidas terapéuticas post-consolidación distintas. La adición de inhibidores de FLT3 a la quimioterapia intensiva estándar ha mejorado la SG y SLP, generando un debate sobre la necesidad real del alo-TPH en todos los pacientes con mutaciones FLT3-ITD.

Döhner et al. realizaron un subanálisis del ensayo clínico RATIFY para evaluar el impacto pronóstico de los genotipos NPM1/FLT3-ITD según la clasificación ELN2017. Encontraron que la adición de la midostaurina proporcionaba beneficios en SG y SLP significativos en los tres grupos de riesgo en cuanto y sugieren que solo aquellos pacientes con genotipo NPM1wt/FLT3-ITDmut son los que se benefician del alo-TPH.²⁰

Un análisis retrospectivo de 27 centros españoles con 175 pacientes con LMA y mutaciones FLT3 examinó el impacto "en la vida real" de añadir midostaurina a la quimioterapia intensiva. Cuando se compararon los pacientes del grupo de riesgo intermedio según la ELN2017 que recibieron un alo-TPH con aquellos que continuaron tratamiento de mantenimiento con midostaurina, no se observaron diferencias significativas en la SG (Figura 1). En consecuencia, se

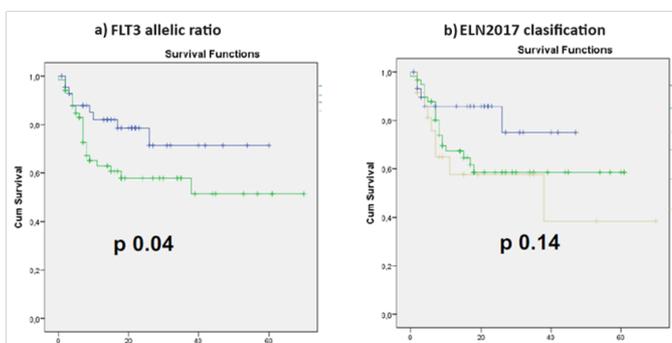


Figura 1. Efecto del ratio alélico de FLT3 y del riesgo citogenético según la clasificación ELN2017 en la SG en pacientes con LAM con mutación FLT3 tratados con midostaurina. En la figura 1a, FLT3 ratio ≥ 0.5 (verde) and FLT3 ratio < 0.5 (azul). En figura 1b: riesgo favorable (azul), riesgo intermedio (verde), y riesgo adverso (amarillo).

puede concluir que el papel del trasplante alogénico en pacientes con LMA y mutaciones *FLT3* en la era de los inhibidores de *FLT3* no está claramente definido.²¹

Conclusiones

1. El tratamiento post-primera remisión en pacientes con LMA de riesgo intermedio sigue siendo controvertido.
2. Debido a cambios en la estratificación de riesgo, las opciones de tratamiento post-remisión para pacientes con LMA de riesgo intermedio deben actualizarse continuamente.
3. El trasplante alogénico sigue siendo la opción preferida si el riesgo de recaída es alto.
4. Sin embargo, no está claro que el trasplante alogénico sea preferible en pacientes que logran la remisión completa con ERM negativa.
5. Los regímenes MAC son claramente ventajosos sobre los RIC en pacientes sometidos a alo-HSCT con ERM detectable.
6. El papel del trasplante alogénico en pacientes con mutaciones *FLT3-ITD* es controvertido en la era de los inhibidores de *FLT3*.

Referencias

1. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*. 2016;127(1):62-70. doi:10.1182/blood-2015-07-604546
2. Loke J, Malladi R, Moss P, Craddock C, Craddock C. The role of allogeneic stem cell transplantation in the management of acute myeloid leukaemia: a triumph of hope and experience. *Br J Haematol*. 2020;188(1):129-146. doi:10.1111/bjh.16355
3. Cornelissen JJ, van Putten WLJ, Verdonck LF, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood*. 2007;109(9):3658-3666. doi:10.1182/blood-2006-06-025627
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544
5. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-1228. doi:10.1182/blood.2022015850
7. Huber S, Baer C, Hutter S, et al. AML classification in the year 2023: How to avoid a Babylonian confusion of languages. *Leukemia*. 2023;37(7):1413-1420. doi: 10.1038/s41375-023-01909-w
8. Aparicio-Pérez C, Prados de la Torre E, Sanchez-García J, et al. Evolving risk classifications in aml in a real-life scenario: after changes upon changes, is it more and more adverse? *Cancers*. 2023;15(5):1425. doi:10.3390/cancers15051425
9. Mrózek K, Kohlschmidt J, Blachly JS, et al. Outcome prediction by the 2022 European LeukemiaNet genetic-risk classification for adults with acute myeloid leukemia: an Alliance study. *Leukemia*. 2023;37(4):788-798. doi:10.1038/s41375-023-01846-8
10. Rausch C, Rothenberg-Thurley M, Dufour A, et al. Validation and refinement of the 2022 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2023;37(6):1234-1244. doi:10.1038/s41375-023-01884-2
11. Sargas C, Ayala R, Larráyo MJ, et al. Comparison of the 2022 and 2017 European LeukemiaNet risk classifications in a real-life cohort of the PETHEMA group. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):77. doi:10.1038/s41408-023-00835-5
12. Rodríguez-Arbolí E, Martínez-Cuadrón D, Rodríguez-Veiga R, et al. Long-term outcomes after autologous versus allogeneic stem cell transplantation in molecularly-stratified patients with intermediate cytogenetic risk acute myeloid leukemia: a PETHEMA study. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(4):311.e1-311.e10. doi:10.1016/j.jct.2020.12.029
13. Bornhäuser M, Schliemann C, Schetelig J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation vs standard consolidation chemotherapy in patients with intermediate-risk acute myeloid leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2023;9(4):519-526. doi:10.1001/jamaoncol.2022.7605
14. Lv M, Wang Y, Chang YJ, et al. Myeloablative haploidentical transplantation is superior to chemotherapy for patients with intermediate-risk acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Clin Cancer Res*. 2019;25(6):1737-1748. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-1637.
15. Araki D, Wood BL, Othus M, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia: time to move toward a minimal residual disease–based definition of complete remission? *J Clin Oncol*. 2016;34(4):329-336. doi: 10.1200/JCO.2015.63.3826
16. Venditti A, Piciocchi A, Candoni A, et al. GIMEMA AML1310 trial of risk-adapted, MRD-directed therapy for young adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;134(12):935-945. doi:10.1182/blood.2018886960
17. Walter RB, Ofran Y, Wierzbowska A, et al. Measurable residual disease as a biomarker in acute myeloid leukemia: theoretical and practical considerations. *Leukemia*. 2021;35(6):1529-1538. doi:10.1038/s41375-021-01230-4
18. Jentzsch M, Bischof L, Backhaus D, et al. Impact of MRD status in patients with AML undergoing allogeneic stem cell transplantation in the first vs the second remission. *Blood Adv*. 2022;6(15):4570-4580. doi:10.1182/bloodadvances.2022007168
19. Wang L, Zhang C, Fan S, Mo X, Hu X. Treatment options for adult intermediate-risk AML patients in CR1: Allo-HSCT or chemotherapy? *Innovation*. 2023;4(4):100461. doi: 10.1016/j.xinn.2023.100461
20. Döhner K, Thiede C, Jahn N, et al. Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European LeukemiaNet in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020;135(5):371-380. doi:10.1182/blood.2019002697
21. Tormo M, Diaz-Beya M, Beneit P, et al. P531: MIDOSTAURIN PLUS 7 + 3 OR QUIZARTINIB PLUS 7 + 3 IN FLT3-ITD MUTATED AML. *Hemasphere*. 2023;7(Suppl):e4025574. doi: 10.1097/01.HS9.0000969032.40255.74

Casos clínicos

Leucemia mieloide crónica de presentación trombocitémica

Juan Eirís, David Martínez-Campuzano, Pablo Granados, Ana Isabel Vicente, Elvira Mora, Álvaro Díaz-González, Esperanza Such, Irene Luna, Eva Barragán, Javier de la Rubia, M^a Leonor Senent
Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPC) caracterizada por la expansión clonal de células diferenciadas de la línea mieloide [1,2,3]. La LMC tiene una incidencia anual de entre 1 y 2 casos por cada 100.000 habitantes, con un discreto predominio en varones [3]. La proliferación descontrolada de los precursores mieloides y sus formas maduras se produce como consecuencia del aumento de actividad tirosín-quinasa desencadenada por la traslocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, que da lugar al gen de fusión *BCR::ABL1* [1,2,3,4]. En esta enfermedad los granulocitos son el principal componente proliferativo, no obstante, otras poblaciones celulares como los hematíes, los monocitos y las plaquetas también se ven afectadas debido a que la alteración cromosómica se produce en la célula progenitora. Esto explica otras formas de presentación clínica menos frecuentes, que debemos reconocer para identificar de forma temprana esta entidad y poder ofrecer un tratamiento dirigido [1,2,3,4].

Descripción del caso

Se presenta el caso de una mujer de 39 años sin antecedentes de interés a excepción de un episodio autolimitado de diplopia por el cual tomaba aspirina. La paciente fue remitida a nuestro hospital por trombocitosis extrema. A pesar del recuento plaquetario ($1.392.000/\mu\text{L}$), la paciente no había presentado eventos trombohemorrágicos ni tampoco clínica constitucional. Sus familiares directos tampoco habían tenido ninguna enfermedad oncohematológica relevante.

El hemograma inicial mostraba una leucocitosis ($14.560/\mu\text{L}$) a expensas de neutrófilos ($8.990/\mu\text{L}$) pero con un importante aumento de basófilos ($3.560/\mu\text{L}$); la cifra de hemoglobina era normal ($13,8 \text{ g/dL}$). Un frotis de sangre periférica confirmó el hallazgo y reveló la presencia acompañante de anisocitosis plaquetaria e intensa basofilia y eosinofilia sin mieleemia (**Figura 1**, paneles A y B). Los niveles de FVW fueron medidos al diagnóstico, con un resultado por debajo de los niveles de normalidad. Ante la sospecha de una enfermedad mieloproliferativa se solicitaron los pertinentes estudios moleculares en sangre periférica y se realizó una aspirado de médula ósea. El estudio morfológico medular confirmó la eosinofilia y mostró un importante aumento de la población de megacariocitos, algunos grandes pero monolobulados y otros de menor tamaño y bilobulados (**Figura 1**, paneles C y D). La población blástica se encontraba dentro de la normalidad (3%), al igual que la relación mieloide-eritroide (2,42). El estudio

genético confirmó la presencia del gen de fusión *BCR::ABL1* con una ratio del 27,26%, mientras que la mutación V617F de *JAK-2* fue negativa. La ecografía abdominal descartó una esplenomegalia secundaria.

El estudio realizado permitió el diagnóstico de LMC en fase crónica (OMS 2022) o acelerada (OMS 2017), con un alta puntuación de Sokal (1,29 puntos por la cifra plaquetaria) y una enfermedad de von Willebrand adquirida (EVWA) secundaria, lo que motivó la suspensión de la aspirina dado el riesgo hemorrágico y el inicio de una terapia combinada con hidroxiurea y un inhibidor de tirosín-quinasa de segunda generación (dasatinib). La respuesta al tratamiento fue óptima, con normalización del hemograma al mes de tratamiento (lo que permitió la suspensión de la hidroxiurea) y descenso de la ratio a 0,0071% a los tres meses, alcanzando una respuesta molecular temprana. La paciente se encuentra asintomática.

Discusión

La LMC suele presentarse en fase crónica en forma de leucocitosis a expensas, en su mayoría, de granulocitos en distintos estadios madurativos. La médula ósea suele ser hiper celular y presentar una marcada proliferación granulocítica en todas las etapas madurativas [3]. Sin embargo, están descritos casos de presentación atípica que se manifiestan con trombocitosis extrema ($>1 \times 10^9/\text{L}$) sin leucocitosis marcada [5], objetivándose en la médula ósea un aumento de megacariocitos con un tamaño inferior al normal [6]. Se especula que esta expresión fenotípica de la enfermedad puede atribuirse a las diferentes isoformas de la proteína *BCR::ABL1*, las cuales varían según el punto de rotura en el cromosoma 22. Se han relacionado transcritos de mayor peso molecular, como la p230, con la aparición de trombocitosis.

En una serie de 87 casos de LMC con reordenamiento *BCR::ABL1* y trombocitosis marcada como manifestación principal [7], se observaron diversas diferencias respecto a la LMC común: la afectación es predominantemente en mujeres, la fosfatasa alcalina granulocítica está normal o aumentada, no suele aparecer esplenomegalia y los pacientes debutan con un índice de Sokal alto. Además, a pesar de la marcada trombocitosis, que facilita la aparición de una EVWA por adsorción de los multímeros de FVW a la superficie plaquetaria [8], no es frecuente que presenten manifestaciones trombóticas o hemorrágicas. En lo que no difiere esta forma de presentación es en su buena respuesta a los inhibidores de tirosín-quinasa. Las características descritas son las presentes en nuestro caso.

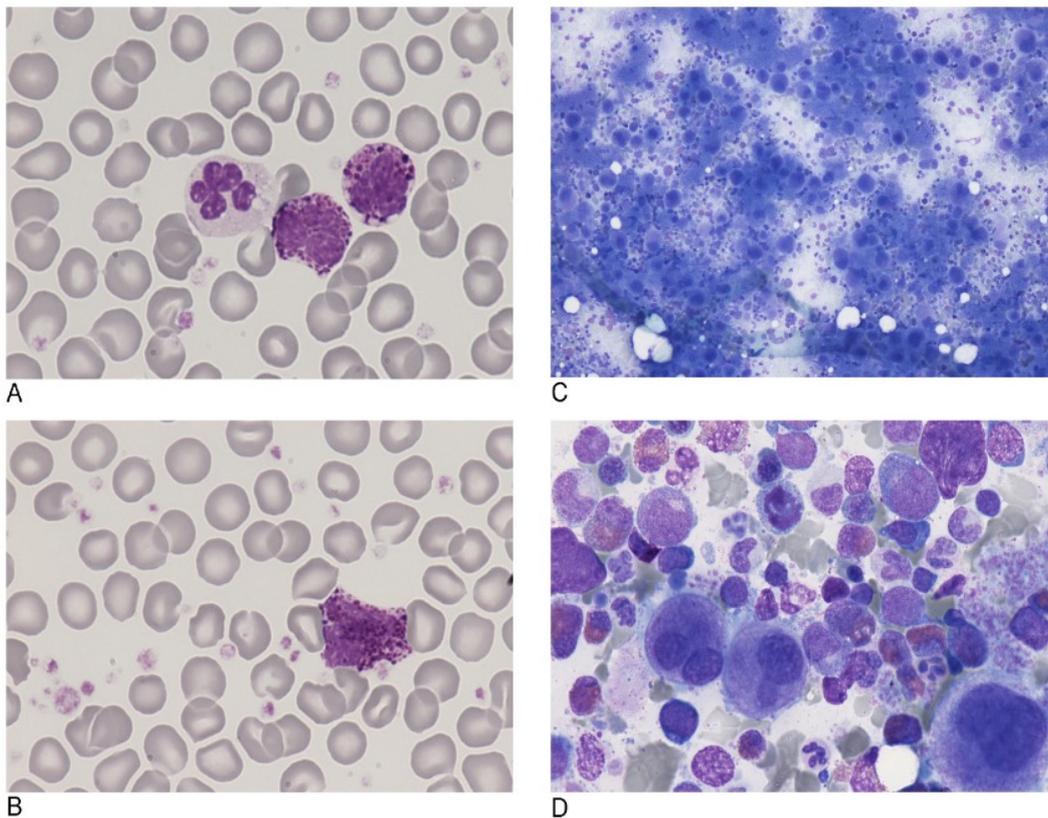


Figura 1. Estudio morfológico al diagnóstico. A) Frotis de sangre periférica, tinción de May-Grünwald-Giemsa, x1000 aumentos. B) Frotis de sangre periférica, tinción de May-Grünwald-Giemsa, x1000 aumentos. C) Aspirado medular, tinción de May-Grünwald-Giemsa, x200 aumentos. D) Aspirado medular, tinción de May-Grünwald-Giemsa, x600 aumentos.

Una vez alcanzado el diagnóstico, la clasificación de los pacientes con los distintos índices pronósticos es fundamental al diagnóstico de cara a estratificar el riesgo individual y decidir la estrategia terapéutica más adecuada. Entre ellos, los más utilizados son el índice de Sokal, el índice de Hasford, el índice EUTOS (*European Treatment and Outcome Study*) y la puntuación ETLS (*EUTOS long-term survival*), siendo el primero el más adecuado para la caracterización del paciente joven [9]. El tratamiento de primera línea es el imatinib [9].

Conclusión

Es importante tener presente esta forma de presentación atípica de la LMC y estudiar el reordenamiento BCR::ABL1 en trombocitosis marcadas; de lo contrario, corremos el riesgo de clasificar erróneamente esta entidad como una trombocitemia esencial triple negativa. Ello acarrearía no administrar de forma precoz el tratamiento con ITK, favoreciendo su evolución a leucemia aguda y ensombreciendo el pronóstico del paciente. La LMC debe ser descartada ante la sospecha de cualquier NMPC.

Bibliografía

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-28.
- Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
- WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. 585 p.
- Finkadly D, Arslan W. Clinical Features and Outcomes of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Presenting With Isolated Thrombocytosis: A Systematic Review and a Case From Our Institution. *Cureus* 2020;12(6):e8788.
- Turakhia, S. K., Murugesan, G., Cotta, C. V., & Theil, K. S. (2016). Thrombocytosis and STAT5 activation in chronic myelogenous leukaemia are not associated with JAK2 V617F or calreticulin mutations. *Journal of Clinical Pathology*, 69(8), 713–719.
- Shen Q., Zhou J.-W., Zhu G.-R., Yang Y.-Y., Qiu H.-R., Zhu G.-R., Xia W., & Jiang P.-J. (2006). Chronic myeloid leukemia onset with marked thrombocythemia. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi [Journal of Experimental Hematology]*, 14(2), 247–251.
- Sora, F., Iurlo, A., Sica, S., Latagliata, R., Annunziata, M., Galimberti, S., Castagnetti, F., Pregno, P., Sgherza, N., Celesti, F., Bocchia, M., Gozzini, A., Fava, C., Cattaneo, D., Crugnola, M., Montefusco, E., Mauro, E., Capodanno, I., & Breccia, M. (2018). Chronic myeloid leukaemia with extreme thrombocytosis at presentation: incidence, clinical findings and outcome. *British Journal of Haematology*, 181(2), 267–270.
- Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica*. 2020;105(8):2032-7.
- Steegmann Olmedillas JL, Casado Montero LF, Giraldo Castellano P, Gómez Casares MT, Jiménez Velasco A, Pérez Encinas M, et al. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Barcelona: Marketing Farmacéutico & Investigación Clínica; 2020. 144 p.

Leucemia/linfoma T del adulto

Ana Bataller Alfonso, David Martínez Campuzano, Soledad Delgado Palacios, Marina Suárez Terrón, Juan Eirís del Río, Pablo Granados Serrano, Rafael Andreu Lapiedra, Gema Plumé Gimeno, Alberto Montava del Arco, Paola Alessandra Benini Padilla, Empar Mayordomo Aranda, Irene Luna Del Valle, Ana Isabel Vicente Sánchez, Javier de la Rubia Comos, María Leonor Senent Peris

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

Introducción

La leucemia/linfoma de células T del adulto (LLTA) es una rara neoplasia de linfocitos T que es secundaria a la transformación y expansión clonal de estas células por el retrovirus humano HTLV-1. Se presenta característicamente en pacientes de zonas endémicas y presenta un comportamiento agresivo con una mediana de supervivencia de 8 a 10 meses. Se presenta el caso de una paciente originaria de una zona endémica con antecedentes de infección oportunistas y con diagnóstico de síndrome linfoproliferativo T tipo LLTA.

Descripción del caso

Paciente de 47 años, natural de Bolivia, que ingresa en Medicina Interna en septiembre de 2023 por dolor centroabdominal con signos de irritación peritoneal, vómitos y diarrea de 2-3 semanas de evolución, además de asociar síndrome constitucional, sintomatología B y adenopatías palpables en la exploración.

Antecedentes personales

Entre sus antecedentes personales de interés destacaba un ingreso en noviembre de 2022 en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por un cuadro de suboclusión intestinal secundario a colitis infecciosa e insuficiencia respiratoria por síndrome de hiperinfestación asociado a *Strongyloides stercoralis*. Se identificaron larvas filariformes en la muestra de colon transverso extraída por biopsia endoscópica (Figura 1). Tras el diagnóstico, recibió tratamiento con ivermectina y albendazol con resolución de la infección parasitaria.

Pruebas complementarias

La analítica sanguínea mostró una elevación de LDH de 877 U/L (125-220) y una leucocitosis neutrofílica con 10.160 leucocitos/mm³ y 7.320 neutrófilos/mm³. El cultivo parasitológico y la PCR en heces resultó positiva para *S. stercoralis* por lo que la paciente reinició tratamiento antiparasitario con negativización posterior tras dos semanas de terapia. El TAC toraco-abdomino-pélvico mostró un conglomerado adenopático intraabdominal y mediastínico con aumento de líquido libre intraabdominal y hepatoesplenomegalia de nueva aparición.

Ante la sospecha de síndrome linfoproliferativo, se realizó un frotis de sangre periférica y una biopsia con aguja gruesa (BAG) de adenopatía localizada en mesenterio superior. En el frotis de sangre periférica se visualizaron un 6% de células linfoides de tamaño

medio, con elevada relación núcleo/citoplasma, citoplasma basófilo agranular y núcleo en forma de flor (Figura 2A).

En la anatomía patológica de la BAG (Figura 2B) se observó un infiltrado difuso constituido por células de hábito linfocítico de tamaño intermedio y grande, de citoplasma amplio con núcleos redondeados u ovals y con un nucleolo basófilo prominente. Estas células mostraron un índice de proliferación celular medido mediante Ki67 del 80%, inmunorreactividad frente a CD3, CD5, BCL2, MUM1 y C-MYC, CD25 y CD30 positivos débiles y fueron negativas para CD20, PAX5, CD15 y CD10.

Ante la sospecha diagnóstica de síndrome linfoproliferativo T se realizó un estudio de extensión con un aspirado de médula ósea y un PET-TAC de cuerpo entero. En el aspirado de médula ósea, la morfología reveló células linfocíticas atípicas (Figura 2C) que inmunofenotípicamente correspondían con población linfocítica T madura monoclonal (3,8% de la celularidad nucleada total) CD3+d, CD5+, CD4-, CD8-, CD45+. A nivel molecular se detectó un reordenamiento monoclonal en el TCR-b. La biopsia de médula ósea mostró la presencia de aislados linfocitos T atípicos con expresión de CD3+, CD5+ y CD7+, altamente sugestiva de infiltración por linfoma T. El PET-TC (Figura 2D) informó de un marcado aumento del metabolismo en adenopatías supra e infraiafragmáticas, bazo y marco óseo.

La positividad de anticuerpos IgG anti-HTLV-1 en la serología y la PCR positiva de HTLV-1, confirmaron la sospecha diagnóstica de leucemia/linfoma T del adulto iniciándose de forma urgente tratamiento con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) y antirretrovirales (raltegravir/emtricitabina/tenofovir) frente al HTLV-1.

Evolución

A los pocos días del inicio del tratamiento la paciente presentó un episodio de insuficiencia respiratoria aguda por el que precisó inicio de oxigenoterapia de bajo flujo. Ante el hallazgo de derrame pleural bilateral en la radiografía de tórax, se realizó una toracocentesis diagnóstico-terapéutica con drenaje de líquido pleural tipo quilotórax secundario a infiltración por linfoma. El empeoramiento respiratorio motivó su ingreso en UCI con necesidad de oxigenoterapia de alto flujo y colocación de tubos de drenaje torácico a nivel bilateral, con evolución clínica favorable y traslado a sala de hospitalización de hematología en los días sucesivos.

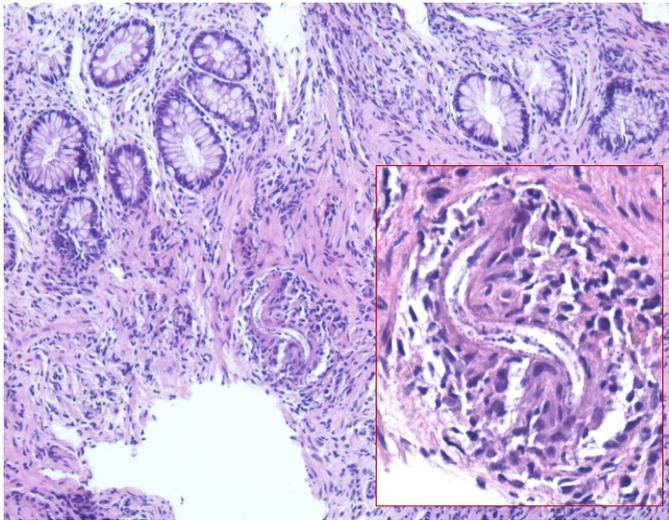


Figura 1. Histología de mucosa de colon transverso (tinción de hematoxilina-eosina). En el centro de la imagen se observa la presencia de una larva filariforme de *Strongyloides stercoralis*.

Unas semanas más tarde, la paciente presentó un nuevo deterioro respiratorio, en esta ocasión con escasa respuesta al drenaje del líquido pleural mediante toracocentesis, por el que precisó reingreso en la UCI. Ante la sospecha de insuficiencia respiratoria de componente predominantemente restrictivo secundario a la distensión abdominal y las visceromegalias se realizaron paracentesis evacuadoras y se colocó tubo de drenaje de líquido ascítico en fosa ilíaca izquierda. La estabilización clínica de la paciente permitió su reingreso en nuestra planta y la administración del segundo ciclo de quimioterapia con esquema CHOP-like más la adición de mogamulizumab, previa a la aprobación en el Comité de Tumores.

Como principal complicación tras la administración del tratamiento, la paciente presentó una colitis neutropénica de ciego y colon ascendente con documentación microbiológica de *E. coli* multisensible en los hemocultivos extraídos. Pese a la adecuada cobertura antibiótica de amplio espectro con piperacilina-tazobactam, tigeciclina y amikacina, la paciente evolucionó desfavorablemente presentando una peritonitis bacteriana espontánea (PBE) asociada y una progresión de la colitis infecciosa con signos de sufrimiento de asas en TAC abdominal de control, que, de acuerdo con las recomendaciones del servicio de Cirugía General, se manejó con una actitud conservadora.

Tras consensuar con la paciente la estrategia a seguir y, dada su voluntad de continuar con el tratamiento del linfoma, se administró el tercer ciclo de CHOEP y mogamulizumab a finales de diciembre.

Finalmente, dos semanas después de la administración del tratamiento la paciente presentó un importante deterioro clínico consistente en distensión abdominal y disnea con necesidad de perfusión de morfina para control sintomático y fluctuación del estado de conciencia. Ante la ausencia de beneficio clínico de aplicar medidas más agresivas, se consensuó con la familia priorizar medidas de confort certificándose el éxito de la paciente a principios de enero de 2024.

Discusión

La leucemia/linfoma de células T del adulto es una neoplasia agresiva de los linfocitos T asociada a la infección del retrovirus humano HTLV-1. Esta entidad es más frecuente en regiones geográficas específicas donde la prevalencia de la infección por este virus es elevada, siendo las áreas endémicas más destacadas algunos territorios de Japón, el Caribe, África Central, Sudamérica y el sur de los Estados Unidos. Sin embargo, solo una pequeña fracción de individuos infectados desarrolla la enfermedad (2-5%), lo que sugiere la existencia de factores adicionales.

El mecanismo oncogénico de este virus puede ser complejo. Su integración en el ADN celular, la expresión de proteínas virales, la inducción de cambios genéticos y epigenéticos, la estimulación de la proliferación celular y la inhibición de la respuesta inmune son factores clave en la transformación celular y el desarrollo del linfoma.

Existen diferentes subtipos de LLTA en función de su presentación clínica, que incluyen variantes agudas y crónicas. Los subtipos crónicos tienden a tener una progresión lenta y se manifiestan con síntomas menos pronunciados. Por el contrario, los subtipos agudos suelen presentarse con síntomas sistémicos graves y se caracterizan por una progresión rápida y un peor pronóstico debido a su tendencia a asociar resistencia a regímenes de poli quimioterapia y a desarrollar infecciones oportunistas. En el caso de nuestra paciente se ejemplifica cómo la inmunosupresión prolongada vinculada al HTLV-1 se relaciona con graves complicaciones infecciosas como el síndrome de hiperinfestación por *S. stercoralis*, que aparece incluso un año previo al desarrollo del linfoma. Este carácter agresivo de la enfermedad pone en valor la importancia de un diagnóstico precoz y la necesidad de instaurar un tratamiento de la forma más temprana posible.

El diagnóstico de la LLTA implica una evaluación integral que combina la detección de la infección por HTLV-1 con los hallazgos clínicos (linfadenopatías, hipercalcemia y afectación extraganglionar con infiltración medular, lesiones cutáneas, lesiones óseas líticas y hepatoesplenomegalia) y el estudio citomorfológico (linfocitos atípicos con “núcleo en forma de flor”) e inmunofenotípico (linfocitos T maduros monoclonales de forma mayoritaria CD2+, CD3+, CD4+, CD8-, CD25+ y TCR-ab+) de las células neoplásicas.

El tratamiento es desafiante y varía según el subtipo y la extensión de la enfermedad. Las opciones incluyen regímenes de poli quimioterapia (CHOP-like, VCAP-AMP-VECP etc.), tratamiento antirretroviral frente al HTLV-1 y terapias dirigidas. Sin embargo, la respuesta al tratamiento es a menudo limitada, y la mayoría de los pacientes experimentan recidivas. Por ello, se tiende a combinar regímenes de poli quimioterapia convencionales con fármacos que actúan sobre dianas moleculares como el mogamulizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa inhibiendo el *CCR4* sobreexpresado en la superficie de las células tumorales.

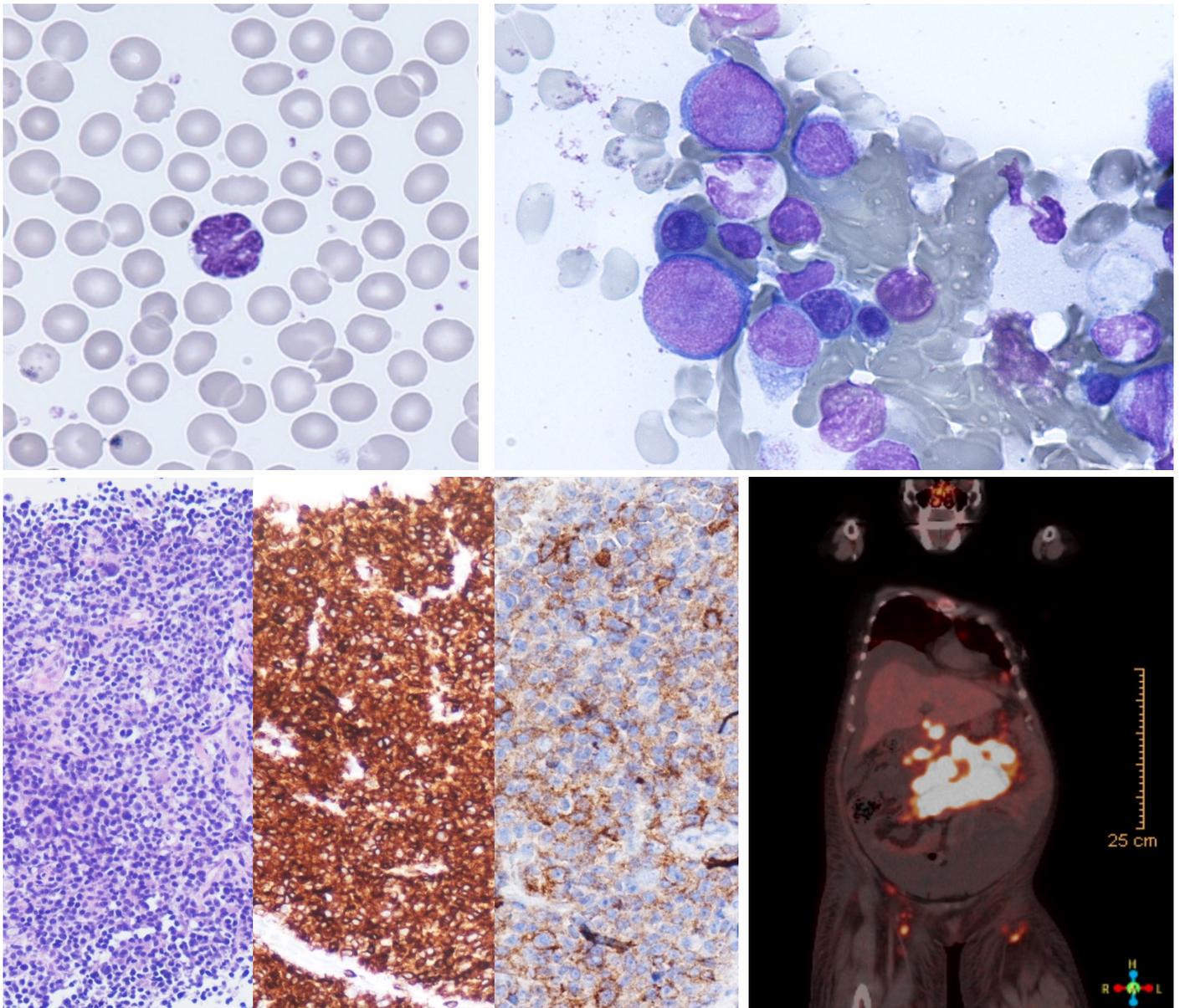


Figura 2. A) Citomorfología de sangre periférica (tinción de May-Grünwald-Giemsa, x600 aumentos). Se observa un linfocito maduro con “núcleo en flor”. B) Biopsia de adenopatía mesentérica. Tinción hematoxilina-eosina, x200 aumentos (izquierda): infiltrado difuso y moniforme por células de hábito linfoide. Tinción inmunohistoquímica con CD3, x200 aumentos (centro): positividad intensa. Tinción inmunohistoquímica con CD25, x200 aumentos (derecha): positividad débil. C) Citomorfología de médula ósea (tinción de May-Grünwald-Giemsa, x600 aumentos). Se identifican dos células de aspecto blástico con citoplasma basófilo (asterisco rojo) sugestivas de infiltración por linfoma. D) PET-TC total body. En este corte coronal se observa un aumento de metabolismo (SUVmax 17) en adenopatías infradiaphragmáticas a nivel de mesenterio (13x8cm).

Conclusión

En un marco epidemiológico como el nuestro donde la incidencia de esta entidad es escasa y la experiencia de los profesionales es limitada, se pueden generar demoras en el diagnóstico de una LLTA. A través de la revisión y discusión de casos clínicos como el que hemos presentado, es posible incluir esta entidad en nuestro pensamiento diagnóstico y adoptar medidas terapéuticas de una forma más pronta y eficaz.

Bibliografía

- Ohshima K et al. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. En: Swerdlow S. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. 363-367.
- Cook LB, Phillips AA. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2021;137(4):459–470.
- Tsukasaki K et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan clinical oncology group study JCOG9801. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(34):5458–5464.
- Ishida T et al. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: a randomized phase II study. *British Journal of Haematology*. 2015;169(5):672–682.
- Shichijo T et al. Beneficial impact of first-line mogamulizumab-containing chemotherapy in adult T-cell leukaemia-lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2022;198(6):983–987.

Leucemia mieloide aguda en remisión completa con mieleemia

Martí S, Remigia MJ, Pastor-Galán I, Arroyo I, Soler G, Rivada M, Morell J, Micó M, Rodríguez P, Fernández B, Munuera I, Martínez C, Carretero C, Calabuig M, Tormo M, Ferrer B, Coll P, Ara J, Martí I, Villamón E, Serrano A, Mellado I, Montolio E, Solano C, Amat P.

Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Valencia

Introducción

Se presenta el caso de un paciente diagnosticado de una leucemia aguda mieloblástica (LMA) con inversión del cromosoma 16 (inv16) que, tras dos años y siete meses del diagnóstico, encontrándose en remisión completa molecular, presenta mieleemia progresiva con blastos en sangre periférica, siendo finalmente diagnosticado de una segunda neoplasia mieloide con características morfológicas, citogenéticas y moleculares completamente distintas a las del diagnóstico.

Descripción del caso

Paciente de 46 años sin antecedentes médicos personales ni familiares de interés, diagnosticado en septiembre de 2020 de una LMA con inversión del cromosoma 16 (inv16).

El paciente fue contactado desde nuestro laboratorio por los hallazgos detectados en un análisis de estudio preoperatorio, en el que se detectaba una neutropenia con una trombopenia leve y monocitosis. En el frotis de sangre periférica (SP) se observaba un 26% de blastos de hábito mieloide (**Imagen 1**).

El estudio se completó con la realización de un mielograma en el que la hematopoyesis normal se encontraba desplazada por la presencia de un infiltrado de blastos de tamaño mediano y grande y con citoplasma basófilo. En algunos de estos blastos se observaba

granulación citoplasmática y bastones de Auer. Los núcleos eran de morfología heterogénea: algunos con imagen en hachazo y otros con invaginaciones en huella digital (“cup-like”). La tinción de mieloperoxidasa fue positiva en el 30% de los blastos por lo que finalmente se diagnosticó de una LMA con maduración de la 4a edición de la OMS (**Imagen 2**). Por citogenética convencional se observaba la delección de 7q34, inversión del cromosoma 16 y trisomía del cromosoma 22 en las 20 metafases analizadas. La biología molecular mostró el reordenamiento de *CBFB::MYH11* y por técnicas de secuenciación masiva (NGS) se detectó una mutación en el gen *c-KIT*, diagnosticándose finalmente de una LMA con inv(16).

Recibió tratamiento de inducción y tres ciclos de consolidación según el protocolo vigente en ese momento, alcanzando una respuesta completa con enfermedad residual medible (ERM) molecular negativa, que se mantuvo durante todo el seguimiento.

En febrero de 2023, a dos años y cinco meses del diagnóstico, se detectó en un hemograma de control un ascenso de granulocitos inmaduros mostrando en el frotis de SP un 5% de mieleemia (**Imagen 3**). Dos meses después, en un análisis urgente realizado por clínica catarral, se observó la presencia de leucocitosis y discreta anemia. En la morfología de SP destacaba un aumento de la mieleemia (superior al 10% de los leucocitos) (imágenes 4 y 6), un conteaje de monocitos inferior al 10%, displasia llamativa en la serie granulocítica (**Imágenes 7, 8, 9, 10**) y un 14% de blastos (**Imagen 5**). Dados los antecedentes del paciente, la sospecha inicial fue de recaída de su LMA con inv(16).

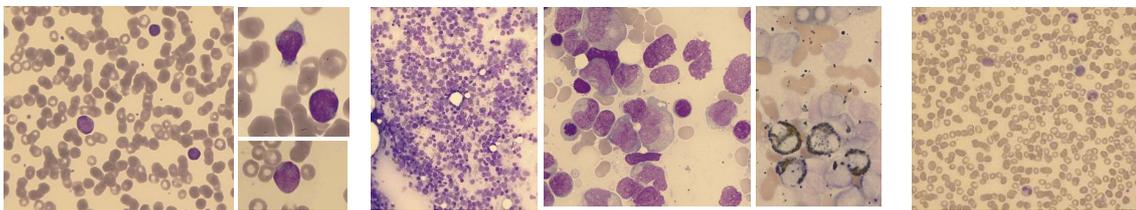
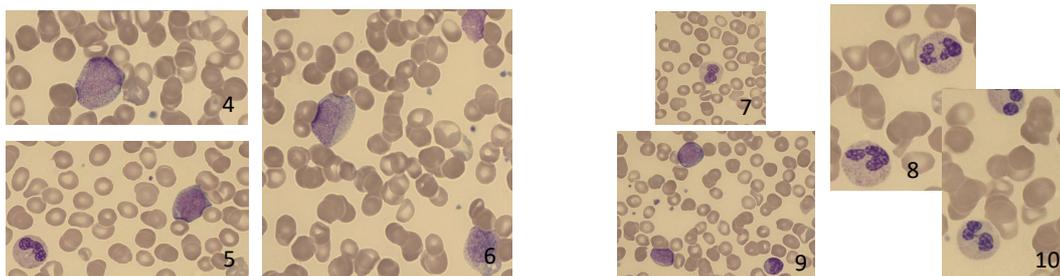


Imagen 1

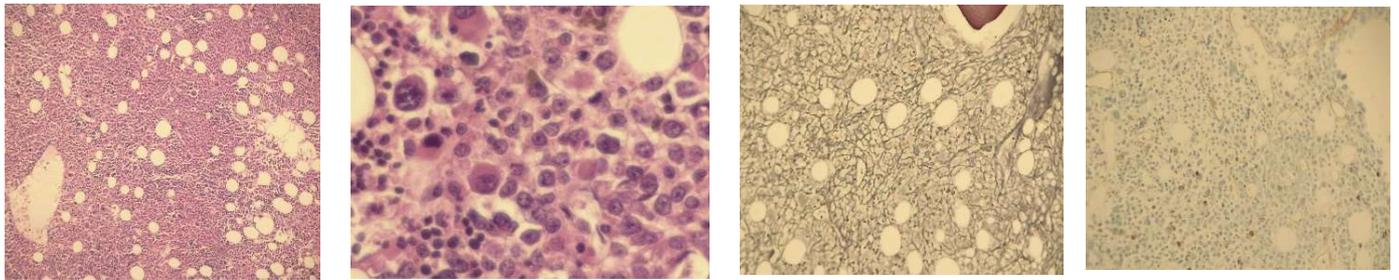
Imagen 2

Imagen 3



Imágenes 4, 5 y 6

Imágenes 7, 8, 9 y 10



Imágenes 11, 12, 13 y 14 (sucesivamente, de izquierda a derecha)

Se completó el estudio con mielograma, inmunofenotipo, citogenética y biología molecular.

Citología de médula ósea

El aspirado de médula ósea no presentaba grumo por lo que el estudio citomorfológico se realizó sobre la muestra de biopsia de médula ósea remitida a Anatomía Patológica.

Inmunofenotipo en SP

Las células patológicas mostraban expresión de marcadores mieloides con sutiles diferencias a las del diagnóstico, con una expresión más débil de CD33 y CD13.

Citogenética en SP

En el estudio citogenético se detectó un cariotipo aneuploide distinto al del diagnóstico con presencia de monosomía del cromosoma 7 en las 20 metafases analizadas (45, XY, -7[20] vs 47, XY, del(7)(q34),inv(16)(p13q22),+22[20] del diagnóstico).

En el estudio mediante FISH no se observó la inversión del cromosoma 16 presente al diagnóstico y sí se detectó la monosomía del cromosoma 7 en el 75% de los núcleos analizados.

Biología molecular en SP

El reordenamiento *CBFB::MYH11* de LMA fue negativo. Se realizó el estudio de mutaciones mediante NGS en el que no se detectaron variantes clínicamente relevantes en LMA, no estando presente la mutación en el gen *c-KIT* del diagnóstico. Sin embargo, sí se evidenció una mutación patogénica en el gen *SETBP1* con una frecuencia de la variante alélica (VAF) elevada (43.4%). *A posteriori* se revisó si esta mutación se encontraba en el diagnóstico y resultó negativa.

Estudio histológico biopsia médula ósea

En el estudio de hematoxilina-eosina de la biopsia medular se observaba aumento de la celularidad hematopoyética de las tres series con aumento proporcional de la serie mieloide sobre la eritroide con representación de distintos estadios madurativos (**Imagen 11**). Los megacariocitos se encontraban aumentados en número y eran de tamaño pequeño y con núcleos atípicos hiperromáticos (**Imagen 12**). Con la tinción de reticulina de Gomori se identificaba un aumento marcado de la trama reticulínica con entrecruzamiento frecuente de las fibras (fibrosis reticulínica grado 2) (**Imagen 13**). Por último, en el estudio inmunohistoquímico con CD34 se apreciaba ligero incremento de células positivas, que representaban menos del 5% de la celularidad hematopoyética total (**Imagen 14**).

Por tanto, se trataba de una médula característica de una neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica con una marcada hiperplasia de megacariocitos enanos y fibrosis reticulínica grado 2.

Conclusión diagnóstica

Con todo ello, el paciente fue diagnosticado de forma integrada de una segunda neoplasia mieloide tipo neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con neutrofilia, post terapia citotóxica de la OMS 5ª edición o leucemia mieloide crónica atípica, relacionada con la terapia de la ICC.

Evolución

En abril de 2023 se inició tratamiento con esquema FLAG-ida, encontrándose en respuesta completa con ERM por biología molecular negativa en la valoración del día 33 de tratamiento.

En junio de 2023 se realizó un trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica haploidéntico familiar, y persiste en situación de respuesta completa con ERM negativa.

Discusión

La leucemia mieloide crónica atípica (4ª edición de la OMS), actualmente denominada neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa (MDS/MPN) con neutrofilia de la OMS 5ª edición o leucemia mieloide crónica atípica de la ICC es una neoplasia mieloide con características mielodisplásicas y mieloproliferativas. Los criterios diagnósticos de la ICC de esta entidad fueron los observados en nuestro paciente: presencia de una leucocitosis a expensas de neutrófilos y aumento de sus precursores (mielemia); displasia granulocítica; monocitosis y eosinofilia menor al 10%; una médula ósea hiper celular con un conteo de blastos inferior al 20% así como en sangre periférica; ausencia de mutaciones en los genes *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *JAK2*, *CALR*, *MPL*, *BCR::ABL1*. La presencia de una mutación en el gen *SETBP1*, aunque no se considera específica, apoya el diagnóstico, siendo un hallazgo frecuente en esta patología (presente en el 25-30% de los pacientes).

Este caso demuestra la importancia del diagnóstico integrado morfológico, inmunofenotípico citogenético y molecular en hematología, tanto al diagnóstico como en las supuestas recaídas, debido a las múltiples mutaciones nuevas que aparecen durante el tratamiento y su posible selección clonal, dando lugar a segundas neoplasias hematológicas.

Casos clínicos

Sarcoma de células de Langerhans: diagnóstico, tratamiento y evolución. A propósito de un caso

Sonia Pi Ruano¹; Irene Risco Gálvez¹; Sonia Garcés Piquer¹; Marina Pérez Bravo¹; Arantxa Ruiz López¹; Fernando Benito Mariscal¹; Carmen Benet Campos¹; Josefa San Juan Jiménez²; Pedro Navarro Conde²; Marta Valero Núñez¹; Aima Lancharro Anchel¹; Pablo Lorente Alegre¹; Carolina Villegas Da Ross¹; Rosalía de la Puerta Paula¹; Carmen Mas Ochoa¹; Aurelio López Martínez¹; Inmaculada García Navarro¹; Sebastián Ortiz Zuluaga¹; Carlos García Ballesteros¹; Francisca López Chuliá¹

1.Servicio de Hematología y Hemoterapia. 2.Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Arnau de Vilanova (València)

Introducción

El sarcoma de células de Langerhans (SCL) es un tumor muy poco frecuente con características de malignidad y fenotipo de células de Langerhans. Estas se corresponden con un subtipo específico de células dendríticas que se encuentran en la capa basal de las membranas de mucosas y piel. Se caracterizan por la expresión de CD1a, S100 y langerina (CD207).[1, 2]

Esta patología tiene un comportamiento clínico agresivo y su forma de presentación implica, con frecuencia, una afectación multisistémica de rápida diseminación. Los órganos principalmente afectados son la piel, ganglios linfáticos, hígado, bazo, pulmón, hueso y otros tejidos blandos.[3]

La baja incidencia de esta entidad ha limitado el conocimiento de su fisiopatología, y ha dificultado el desarrollo de opciones terapéuticas eficaces. Las terapias más empleadas son aquellas basadas en el tratamiento de linfomas agresivos.[3]

El pronóstico de estos pacientes continúa siendo infausto, especialmente en aquellos pacientes que presentan afectación multiorgánica.[3]

Descripción del caso

Mujer de 65 años con antecedente de Linfoma no Hodgkin, subtipo más probable linfoma esplénico de la zona marginal, diagnosticado en octubre de 2022. Recibió tratamiento con 6 ciclos de R-CHOP, tras los que alcanzó respuesta completa en marzo de 2023.

En mayo del mismo año inició clínica de dolor en el músculo gastrocnemio del miembro inferior derecho. Se realizó una ecografía doppler donde se informó la presencia de desgarro muscular de la unión miofascial grado II. Se remitió, por ello, al servicio de Traumatología y posteriormente a Rehabilitación de nuestro centro.

En junio de 2023 la paciente ingresó para estudio por fiebre vespertina persistente sin focalidad infecciosa y con ausencia de aislamientos microbiológicos. Por PET-TC se objetivó recaída ganglionar ilíaca derecha, pero en el estudio anatomopatológico no se evidenció malignidad. Se completó el estudio con una punción de médula ósea, donde no se observó infiltración por linfoma ni otras alteraciones significativas.

En agosto presentó un empeoramiento clínico con incapacidad para la deambulación, sospecha de progresión del desgarro muscular a hematoma y posible sobreinfección de este. Todo ello asociado a persistencia de síndrome constitucional.

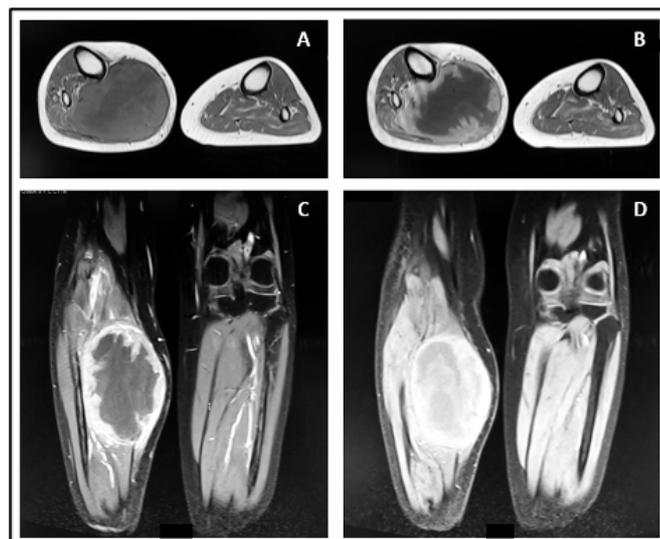


Figura 1. Resonancia magnética de masa tumoral en gastrocnemio derecho de 11.5x6.5x8cm, con abundante contenido necrótico y esfacelado en su interior, gruesas e irregulares paredes que realzan intensamente tras la administración de contraste, asociando edema difuso a su alrededor y efecto compresivo sobre las estructuras adyacentes. La masa se infiltra a través de la membrana interósea, sin extensión al resto de grupos musculares, hueso ni tejido celular subcutáneo, estando contenida por la fascia muscular. A y B corte axial en T1; C corte coronal en T1 tras administración de contraste; D corte coronal, en T1.

En la analítica destacaba pancitopenia con hemoglobina de 8,6 g/dL, leucocitos 2,5 x10⁹/L y plaquetas 108 x10⁹/L. Además había aumento de reactantes de fase aguda, PCR 192,8 mg/L, VSG 46 mm/h, ferritina 999 ng/mL, y de LDH y b2-microglobulina, 353 mU/mL y 2,7 mg/L respectivamente.

Mediante ecografía se informó la posibilidad de que la lesión muscular se tratara realmente de una lesión sólida debido a la presencia de flujo doppler en su interior, así que se amplió estudio con resonancia magnética (Figura 1). Se realizó biopsia de ésta y se envió muestra para citometría de flujo (CMF). Se repitió también la biopsia de la adenopatía inguinal.

Tanto en la biopsia de la masa muscular como en la ganglionar, se observó proliferación celular difusa atípica con presencia de hendiduras nucleares y expresión de CD1a+, S100+, CD4+, Ciclina D1+ y CD43+, CD45-, compatible con SCL (Figura 2). En el análisis por CMF también se observó una población compatible con el mismo diagnóstico, con expresión de CD1a++, CD4++, CD45++, HLA-DR+, CD33++, CD11b+ y CD13+, negatividad para CD34, CD19, CD3, CD7, CD2, CD8, CD56, CD36, CD64, CD117, CD38, CD15, CD10 e IREM2 (Figura 3).

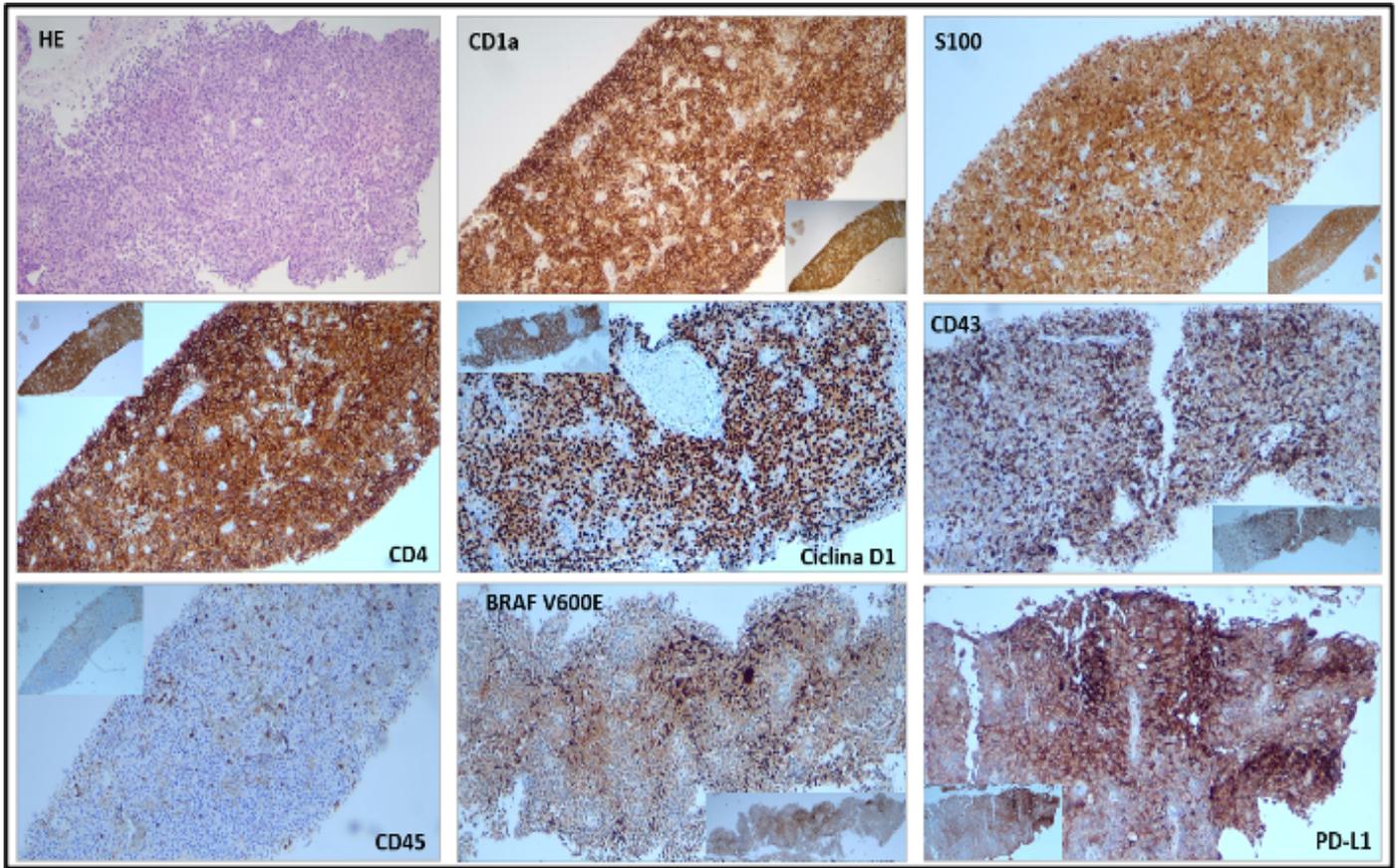


Figura 2. Imágenes de biopsia de masa muscular de miembro inferior derecho, aumento x10 y x40. Se observa la expresión de *BRAF* V600E y de PD-L1.

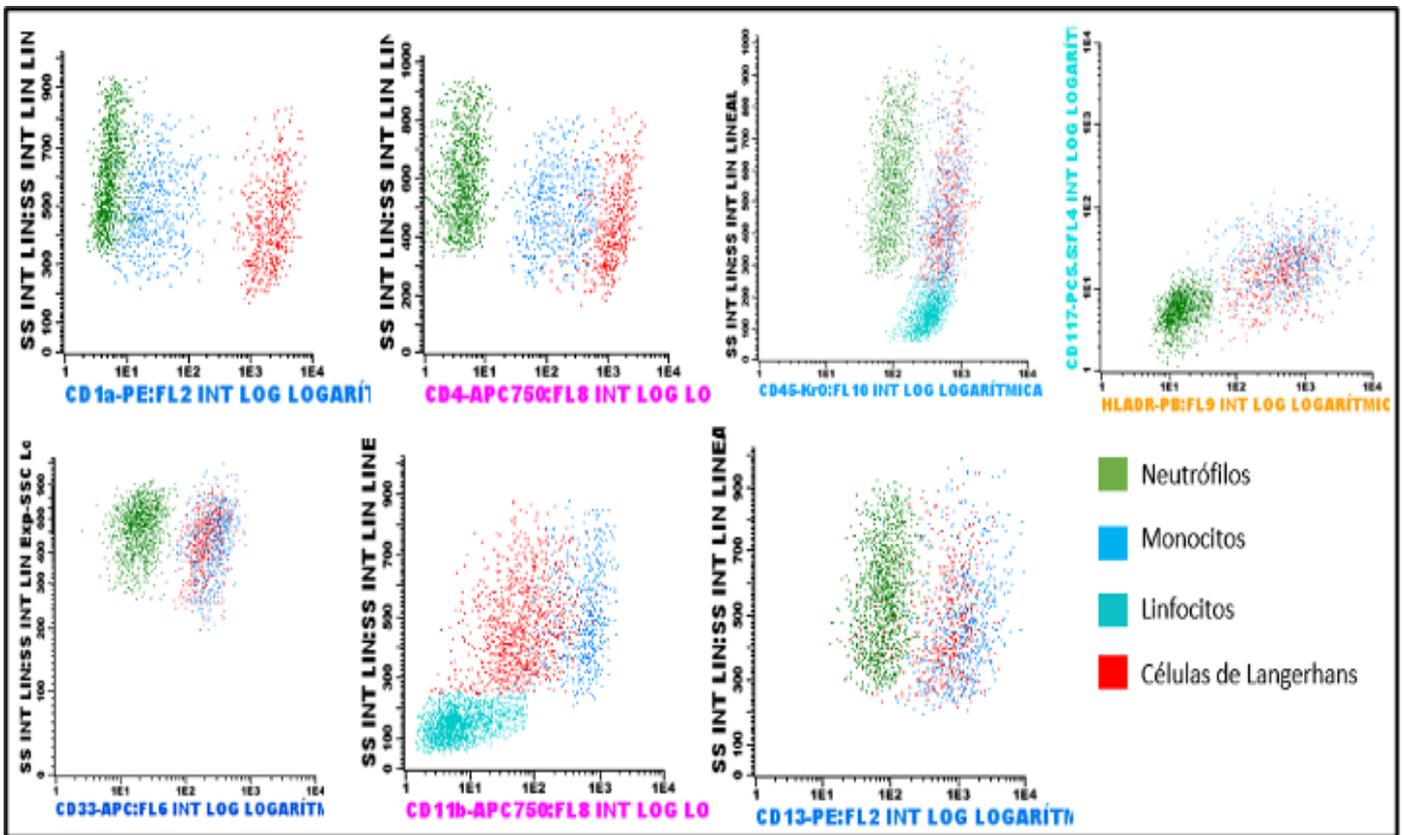


Figura 3. Análisis por CMF de SCL. Se observa la positividad para CD1a, CD4, CD45, HLA-DR, CD33, CD11b y CD13.

Se solicitó nuevo estudio de extensión con PET-TC en el que se objetivó afectación muscular, ganglionar y ósea.

En resumen, la paciente presentaba una lesión muscular desde mayo de 2023, filiada como desgarro muscular. Posteriormente, fiebre vespertina desde junio con sudoración nocturna, pérdida de peso, astenia y anorexia. Además, al diagnóstico mostraba pancitopenia en las analíticas. Finalmente, el diagnóstico definitivo junto al estudio histológico y por imagen fue SCL diseminado con afectación multiorgánica en ganglios linfáticos, músculo y hueso.

Evolución

Se inició tratamiento según esquema ESHAP y posterior consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. En el PET-TC de evaluación tras dos ciclos de quimioterapia se objetivó persistencia de enfermedad con elevado metabolismo tumoral, y posteriormente presentó una progresión franca con aumento de tamaño de la masa gemelar. Se administró quimioterapia de rescate según el esquema ICE, asociando además radioterapia local paliativa.

Tras este tratamiento de rescate, la evolución fue desfavorable de nuevo con progresión de enfermedad. En este momento se solicitó autorización para administrar tratamiento con vemurafenib, dado que el estudio inmunohistoquímico fue positivo para la expresión de *BRAF* V600E. Al tratarse de otra posible diana terapéutica, se amplió también el estudio de PD-L1, que resultó positivo (Figura 2).

En noviembre de 2023 la paciente precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos donde fue éxitus por fracaso multiorgánico. No se llegó a administrar vemurafenib ni ningún otro tratamiento dirigido.

Discusión

El SCL es una neoplasia hematológica muy infrecuente y de difícil diagnóstico.

Respecto a su etiología, se han propuesto varios factores predisponentes como la inmunosupresión, el antecedente de enfermedad hematológica y las infecciones víricas.[1]

El tratamiento de esta patología debe individualizarse en cada paciente, ya que no existe la suficiente evidencia para recomendar una terapia específica. Es importante tener en cuenta el tipo de afectación tumoral, dado que los casos con enfermedad localizada pueden ser tratados con resección quirúrgica y/o radioterapia.[3] Sin embargo, para los que presentan afectación multiorgánica, la terapia de elección suele ser quimioterapia y radioterapia. En estos últimos deberá valorarse la posibilidad de realizar una consolidación posterior mediante trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo o alogénico, ya que mejora la supervivencia global de estos pacientes.[1]

Fármacos como vemurafenib han sido probados en pacientes con la mutación *BRAF* V600E o pembrolizumab en aquellos que presentan expresión de PD-L1. Se ha descrito el caso de un paciente con afectación multiorgánica que alcanzó respuesta completa con la combinación de pembrolizumab y radioterapia.[3]

Respecto al pronóstico, a pesar de que se han descrito mejores respuestas al tratamiento en pacientes con afectación localizada, tanto estos, como los que presentan enfermedad diseminada, tienen un pronóstico muy desfavorable, con una supervivencia global que no supera los 3 años de vida.[2]

Conclusión

El SCL es una entidad muy infrecuente, lo que dificulta realizar su diagnóstico de forma precoz.

El pronóstico de las formas diseminadas es infausto. Nuestro caso presentó resistencia a todos los tratamientos administrados con una supervivencia de tres meses tras el diagnóstico de SCL.

Es necesario fomentar la investigación en esta patología para definir el mejor manejo terapéutico, e intentar así mejorar el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes.

Bibliografía

1. Xie S, Shao Z, Shao D, Du B, Han Y, Li Y, et al. Case Report: Langerhans Cell Sarcoma With Intracranial and Extracranial Communication on the Left Frontal Bone. *Front Surg.* 7 de junio de 2022;9:882694.
2. Yi W, Chen W, Yuan, Yang T, Xin, Lan J, Ping, Liang W. Langerhans cell sarcoma arising from antecedent langerhans cell histiocytosis: A case report. *Medicine.* marzo de 2019;98(10):e14531.
3. Zanwar S, Ravindran A, Abeykoon JP, Young JR, Kozelsky TF, Rech KL, et al. Prolonged remission with pembrolizumab and radiation therapy in a patient with multisystem Langerhans cell sarcoma. *haematol.* 26 de mayo de 2022;107(9):2276-9.
4. Wei Y, Hong H, Huang H. Primary Langerhans cell sarcoma in the urinary bladder: Case report and literature review. *Front Oncol.* 9 de marzo de 2023;13:1118222.
5. McClain KL, Goyal G. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Langerhans cell histiocytosis.

Reunión Anual de la AVHH 2024



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia

Aval científico

Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Secretaría Técnica

Doctafórum | Susana Lasaosa



Monasterios de Suso y Yuso 34 · 28049 Madrid
(+34) 91 372 02 03
e-mail: avhh@doctaforum.com
www.doctaforum.com/avhh

Comité Organizador

Raimundo García Boyero, coordinador

María Guinot, coordinadora

María José Terol Casterá

Amando Blanquer Cots

Santiago Bonanad Boix

Sede

Hotel Intur Orange, Av. Gimeno Tomas, 9,
12560 Benicàssim

Encuentros con el experto 2024

Cuatro Encuentros con el Experto en formato online, 6 y 7 de febrero

4 encuentros de 60 minutos patrocinados | 12 expertos | Área Oncohematología

Martes 6 de febrero - Simposio satélite - Formato online

17:00-18:00	NUEVAS PERSPECTIVAS Y UN CAMBIO DE PARADIGMA EN CAR-T Patrocinado por  GILEAD 
Moderada	Dra. María Jose Terol Hospital Clínico Univ. de Valencia
17:00-17:30	Debate Chester: CAR-T en 2ª línea vs Trasplante autólogo en LDCGB, ¿cambio de paradigma? A favor de 2ª línea: Dr. Rafael Hernani Hospital Clínico Univ. de Valencia A favor TPH: Dr. Samuel Romero Hospital Univ. La Fe, Valencia
17:30-17:45	Actualización en el tratamiento de Linfoma del Manto. TECARTUS, una nueva terapia para los pacientes en 3ª Línea LCM Dra. Elena Pérez Ceballos Hospital General Universitario Morales Meseguer
17:45-18:00	Terapia Car-T: procesos y circuitos Dra. Julia Peláez Conselleria de Sanidad de Valencia

Miércoles 7 de febrero - Simposios satélite - Formato online

17:00 - 18:00	EL VIAJE DEL PACIENTE CON MMRR, PUESTA AL DÍA CON ISATUXIMAB Patrocinado por 
Moderada	Dra. Adriana Gascón Hospital General Univ. de Castellón
17:00 - 17:20	Opciones terapéuticas en NDMM y MMRR ¿Qué aporta Sarclisa en el MMRR? Dr. Alfonso Ortiz Algarra Hospital Clínico de Valencia
17:20 - 17:40	Recomendaciones y experiencia clínica con Isatuximab Dr. Felipe de Arriba Hospital General Univ. Morales Meseguer
17:40 - 17:45	Conclusiones y cierre Dra. Adriana Gascón Hospital General Univ. de Castellón
17:45 - 18:00	Debate

18:00 - 19:00	INNOVACIÓN EN EL PACIENTE DE MM Y LLC: EL CAMBIO DE PARADIGMA YA ESTÁ AQUÍ Patrocinado por 
Moderada	Dra. Mª José Terol Hospital Clínico Univ. Valencia
18:00 - 18:25	El MM desde un nuevo marco: novedades en inmunoterapia Dr. Ana Isabel Teruel Hospital Clínico Univ. de Valencia
18:25 - 18:50	Avances y nuevas perspectivas en el tratamiento de la LLC Dr. Rafael Lluch García Hospital Univ. La Ribera, Alzira
18:50 - 18:55	Preguntas/ cierre

19:00 - 20:00	ABORDANDO LA ANEMIA EN LA MIELOFIBROSIS: IMPACTO Y NUEVOS TRATAMIENTOS Simposio médico 
19:00 - 19:20	Impacto de las citopenias en los pacientes con mielofibrosis Dr. Raúl Pérez López Hospital Univ. Virgen de la Arrixaca, Murcia
19:20 - 19:40	Avances en el manejo de la anemia en la mielofibrosis Dr. Juan Carlos Hernández-Boluda Hospital Clínico Univ. de Valencia
19:40 - 20:00	Preguntas, conclusiones y cierre

XVIII Reunión de la AVHH, Castellón 2024

Programa oficial 2024

Eventos presenciales, 8 y 9 de febrero

7 mesas | 1 desayuno | 21 ponencias | 1 Lección Magistral | 41 comunicaciones

Jueves 8 de febrero

16:30 - 16:40	Bienvenida Dra. María Guinot Hospital Univ. de La Plana, Villarreal, Castellón Dra. María Jesús Arilla Directora General de Atención Hospitalaria, Conselleria de Sanitat		
16:40 - 17:40 Modera	ENFERMEDADES RARAS Dra. María Guinot Hospital Univ. de La Plana, Villarreal, Castellón		
16:40 - 16:55	Novedades en HPN Dr. Isidro Jarque Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia		
16:55 - 17:10	Enfermedad de Gaucher, esa desconocida Dr. Miguel Fernández Hospital Univ. Dr. Peset, Valencia		
17:10 - 17:25	Presente y futuro en el tratamiento de la drepanocitosis Dr. Salvador Payán Hospital Univ. Virgen del Rocío, Sevilla		
17:25 - 17:40	Discusión		
		17:50 - 18:50 Modera	HEMOSTASIA Dr. Salvador Almela Hospital de Comarcal de Vinaroz
		17:50 - 18:05	Inhibidores de factor XI y otras hierbas Dr. Joan Millón Hospital de la Santa Creu y San Pau, Barcelona
		18:05 - 18:20	Pruebas globales de la coagulación Dr. Joan Carles Reverter Hospital Clínic de Barcelona
		18:20 - 18:35	Como estudiar las trombocitopatías Dr. Antonio Moscardó Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia
		18:35 - 18:50	Discusión
		19:00 - 20:00 Modera	DEBATE MIELOMA Dra. Eva Más Hospital Univ. de La Plana, Villarreal, Castellón
		19:00 - 19:15	A favor de CAR-T Dr. Valentín Cabañas Hospital Univ. Virgen de la Arrixaca, Murcia
		19:15 - 19:30	A favor de Ac biespecíficos Dr. Javier de la Rubia Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia
		19:30 - 19:45	Actualización en amiloidosis Dr. Felipe de Arriba Hospital General Univ. Morales Meseguer, Murcia
		19:45 - 20:00	Discusión
		20:00 - 20:10	COMUNICACIÓN PREMIADA 1
		21:00	<i>Cena de grupo</i>

XVIII Reunión de la AVHH, Castellón 2024

Viernes 9 de febrero

08:00 - 08:50	DESAYUNO CON EL EXPERTO: MANEJO PRÁCTICO DE LOS NUEVOS ANTICUERPOS MONOCLONALES		
Modera	Dra. M ^a Jose Terol Castera Hospital Clínico Univ. de Valencia		
	Manejo práctico de los anticuerpos bi-específicos en Linfoma Folicular: enfoque multidisciplinar		
	Dra. Mariana Bastos-Oreiro Hospital General Univ. Gregorio Marañón, Madrid		
	Presente y futuro del tratamiento del LDCGB: a propósito de un caso		
	Dr. Jaime Pérez De Oteyza Hospital HM Sanchinarro, Madrid		
09:00 - 09:45	DIAGNÓSTICO LINFOIDE	09:55 - 10:55	DEBATE LINFOPROLIFERATIVO
Modera	Dra. Carolina Cañigral Hospital General Univ. de Castellón	Modera	Dr. José Antonio Hueso Hospital Univ. de La Plana, Villarreal, Castellón
09:00 - 09:15	Genética de la LLA	09:55 - 10:10	A favor de CAR-T
	Dr. Jordi Ribera Instituto de Investigación Josep Carreras, Barcelona		Dr. Gloria Iacoboni Hospital Univ. Vall d'Hebron, Barcelona
09:15 - 09:30	Clasificación OMS de neoplasias linfoides vs ICC	10:10 - 10:25	A favor de Ac biespecíficos
	Dr. Antonio Ferrández Svo. de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Univ. de Valencia		Dr. Juana M ^a Clavel Hospital General Univ. de Castellón
09:30 - 09:45	Discusión	10:25 - 10:40	Tratamiento de LLC refractaria y recaída
			Dr. José Ángel Hernández-Rivas Hospital Univ. Infanta Leonor, Madrid
		10:40 - 10:55	Discusión
		10:55 - 11:15	<i>Pausa café</i>
12:20 - 13:00	LECCIÓN MAGISTRAL JAVIER RAFECAS	11:15 - 12:15	PATOLOGÍA MIELOIDE
	Dr. Guillermo Sanz Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia	Modera	Dr. Raimundo García-Boyeró Hospital General Univ. de Castellón
13:10 - 13:50	MEDICINA TRANSFUSIONAL	11:15 - 11:30	Novedades en neoplasias mieloproliferativas
Modera	Dra. María Más Hospital General Univ. de Castellón		Dr. Elvira Mora Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia
13:10 - 13:25	Documento de consenso HEMOMAS-II para el manejo de la hemorragia masiva	11:30 - 11:45	Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas: Clasificación 2022
	Dr. Javier Rodríguez-Martorell Hospital Univ. Virgen del Rocío, Sevilla		Dr. Blanca Xicoy ICO, Badalona
13:25 - 13:40	Certificación CAT. Una apuesta de calidad	11:45 - 12:00	LMA en el paciente vulnerable
	Dra. Virginia Callao Centro de Trasfusión de Valencia		Dr. María del Mar Tormo Hospital Clínico Univ. Valencia
13:40 - 13:50	Discusión	12:00 - 12:15	Discusión
13:50 - 14:00	COMUNICACIÓN PREMIADA 2		
14:00 - 14:10	CIERRE DE LA REUNIÓN ANUAL		
	Dr. María José Terol Hospital Clínico Univ. Valencia		
14:10 - 15:40	<i>Comida de trabajo</i>		
15:40 - 17:10	Asamblea general de socios		

Comunicaciones presentadas

Conclusiones

Póster 1 | PLASMAFÉRESIS TERAPÉUTICA: 8 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO

Katusca Buelvas De la Ossa

Unidad de Aféresis. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón

La PT es un procedimiento que ofrece beneficios terapéuticos claros cuando se utiliza en patologías con demostrada eficacia, siendo esta una técnica segura y con pocas complicaciones graves. En nuestra experiencia, el 42 % de los pacientes tenían categoría 1A según la guía de la ASFA, siendo la respuesta clínica óptima y las complicaciones o efectos adversos mínimos. El análisis de nuestra serie muestra que los resultados terapéuticos de PT se corresponden a lo esperado y publicado, sin observarse claras diferencias a lo largo del período estudiado.

Póster 2 | SÍNDROME DE BING-NEEL: A PROPÓSITO DE UN CASO

Ana Villalba

Servicio de Hematología. Hospital de Sagunto

Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de Macroglobulinemia de Waldstrom con varias características destacables en su historia, como son la presentación inicial con afectación renal, y las posteriores progresiones de la enfermedad con aparición de masa adenopática y afectación del SNC posteriormente. Además, el paciente presentó una complicación infecciosa grave como es la leishmaniasis y que coincidió en el tiempo con el debut y diagnóstico del síndrome de Bing-Neel. El síndrome de Bing-Neel es una complicación infrecuente, pero a tener en cuenta en pacientes con Macroglobulinemia de Waldstrom y clínica neurológica central, dado el alto índice de morbilidad y mortalidad que presenta. Los datos del pronóstico son limitados, pero en diferentes estudios (2,3) la supervivencia global a los 3 años fue entre 60-70%, y la mayoría de muertes ocurrieron en los dos primeros años del diagnóstico, siendo el 75% por progresión. Sin embargo, en un estudio reciente de 28 pacientes tratados con ibrutinib (4) la supervivencia global a los 5 años fue del 86%, sin diferencias entre la dosis de 560 mg vs 420 mg diarios.

2º premio a la mejor comunicación

Póster 3 | APLICACIÓN DEL MACHINE LEARNING EN LA ESTRATIFICACIÓN DE DONANTES NKG2A/C Y OPTIMIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE EXPANSIÓN EX VIVO DE CÉLULAS NATURAL KILLER

Rut Meseguer

Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, Valencia-INCLIVA. Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia-IIS La Fe. Unidad de Terapias Avanzadas, IIS La Fe. Facultad de Medicina, Universidad de Valencia. Fundación FISABIO, Valencia. Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana. Banc de Sang i Teixits, Barcelona.

La utilización del Machine Learning ha permitido definir los puntos de corte de expresión NKG2A/C, optimizando la clasificación en subconjuntos de donantes. La subpoblación NKG2C+ presenta una mayor fracción de células CD56dimCD16high respecto a las NKG2A+, y una mayor actividad citotóxica. La depleción de células CD3+ previa a la selección positiva de CD56+ mejora el aislamiento y purificación de células NKs derivadas de sangre periférica. La optimización de la expansión de

células NK ex vivo conlleva la utilización de una elevada densidad celular inicial, manteniendo un alto ratio con las feeder CSTX002, en medio suplementado con 50 UI IL-2/mL.

Póster 4 | FALSO INR CON COAGULÓMETROS PORTÁTILES EN PACIENTES CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS. CÓMO CONTROLAR LA ANTICOAGULACIÓN

Ana Abad Gosálbez

Hospital de Dénia y Hospital General Universitario de Elche

A pesar de que hay estudios que demuestran una adecuada concordancia de INR entre el CP y el método convencional (3), se detectan casos aislados de marcada discrepancia entre ambos métodos con repercusión clínica. Ambos pacientes tenían un SAAF de alto riesgo, triple positivo y con elevados niveles de AAF y AL y mantienen niveles de anticoagulación muy inestables. Los pacientes de estas características deberían ser especialmente vigilados. Ya que los AAF van dirigidos frente a fosfolípidos de carga negativa, se podría hipotetizar que este sería el motivo del falso resultado en los instrumentos que utilizan determinación amperimétrica (electroquímica) de TP/INR tras la activación de la coagulación con tromboplastina recombinante humana. Para poder demostrarlo, habría que hacer un estudio comparativo utilizando sistemas portátiles de cuantificación mecánica frente a los electroquímicos utilizando la misma tromboplastina. El resultado del INR no depende del tipo de muestra sino del método de medida, ya que con muestra venosa en el CP se obtienen resultados similares a la muestra capilar. .

Póster 5 | RELACIÓN ENTRE LINFOCITOS NK Y TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Silvia Ruiz Simón

Servicio de Hematología, Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario General de Elche

Los linfocitos NK se encuentran aumentados en la población con diagnóstico de TVP aunque sin significación estadística. Dichos hallazgos podrían estar en relación con estudios previos, en los que se sugiere que la población de linfocitos NK interviene en la instauración del fenómeno trombótico. Se requieren más estudios para comprender la influencia de este tipo de células sobre los eventos trombóticos.

Póster 6 | PERFIL MUTACIONAL DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Clara Espinosa Arandís

Hospital General Universitario de Castellón

La frecuencia de mutaciones genéticas encontrada en los pacientes con LMMC, se corresponde con la descrita en la literatura, siendo TET2, SRSF2 y ASXL1 las más frecuentes. Destacar la ausencia de mutaciones en SETBP1 en la variante LMMC-MD y la baja frecuencia de RUNX1. Aunque la mayor frecuencia de la mutación JAK2 en la LMMC-MP observada en nuestro estudio, es acorde a la bibliografía, por la escasa representación de este grupo en nuestra serie, no se pueden establecer conclusiones. Los pacientes de nuestro estudio que presentaron transformación a LMA presentaban mutaciones que se han descrito como factores predisponentes para la progresión.

Póster 7 | HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL ALTA IDIOPÁTICA TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: DESCRIBIENDO EL SÍNDROME GAVE-LIKE

Juan Eirís

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. Universidad Católica de Valencia. Hospital de São João, Porto. Hospital General Universitario de Castellón. Hospital Clínico Universitario de Valencia

La IGIB es una complicación grave pero raramente fatal tras el alo-TPH. Existe escasa información disponible en la literatura a este respecto, especialmente con una profilaxis de EICH basada en PT-Cy con sirolimus y MMF. Su patogénesis puede ser multifactorial, con características específicas del paciente y la enfermedad, daño relacionado con la quimioterapia y efectos antiangiogénicos de inhibidores de mTOR como posibles causas. Por sus semejanzas clínicas y macroscópicas con la ectasia vascular gástrica antral (GAVE por sus siglas en inglés), proponemos denominarla "síndrome GAVE-like". Adoptar un enfoque conservador para su manejo parece seguro, aunque necesitamos más evidencia al respecto para establecer conclusiones definitivas.

Póster 8 | COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE SANGRÍAS FRENTE ERITROAFÉRESIS EN EL DESCENSO DE FERRITINA E IST EN PACIENTES CON MUTACIONES RELACIONADAS CON LA HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

Víctor Blasco Ibáñez

Hospital General de Castellón

En nuestro estudio, la eritroaféresis consigue un descenso significativo de los valores de ferritina, al contrario de lo que ocurre con las sangrías, precisando además de un menor número de procedimientos. Esto concuerda con los datos de la literatura actual, que muestra que se necesitan hasta 30 sangrías de media para alcanzar valores seguros de ferritina, mientras que solo se necesitan unas 10 aféresis para alcanzarlos. En cuanto a los efectos secundarios, se observó una menor incidencia, aunque no estadísticamente significativa, con las aféresis. Se precisan estudios prospectivos controlados con mayor número muestral para confirmar nuestros resultados.

Póster 9 | HISTOPLASMOSIS DISEMINADA EN PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Sergio Pérez Serrano

Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia

La mayor parte de las histoplasmosis cursan de manera asintomática y autolimitada. Sin embargo, en algunos individuos puede llegar a producirse una enfermedad diseminada. Debido a ello, el diagnóstico de este tipo de patología debería ser sospechado en pacientes inmunodeprimidos o con inmunosupresión crónica. El tratamiento está indicado en aquellos pacientes con histoplasmosis diseminada, basándose en la administración de anfotericina B junto a un azol, particularmente usado el itraconazol. La duración total del tratamiento debería ser de al menos un año y se debería plantear un tratamiento a largo plazo, incluso de por vida, para quienes tienen riesgo de recaída de histoplasmosis porque su inmunosupresión no se puede revertir.

Póster 10 | SÍNDROME NEFROTICO POR AMILOIDOSIS AA ASOCIADO A LINFOMA DE HODGKIN

Ana Saus

Servicio de Hematología, Servicio de Anatomía Patológica, Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario de Valencia

En procesos linfoproliferativos con amiloidosis asociada se describe con mayor frecuencia amiloidosis AL siendo el subtipo AA infrecuente. La asociación de amiloidosis AA con Linfoma de Hodgkin es extraordinariamente rara con sólo

algunos pocos casos descritos en la literatura. La remisión del linfoma generalmente se asocia a la remisión clínica de la amiloidosis.

Póster 11 | MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRATADOS CON TRIPLETE VS CUATRILETE: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN

Liseth Torres Macías

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón

Si bien las limitaciones de este estudio, debidas a la heterogeneidad en el tamaño muestral de cada grupo y el carácter retrospectivo del mismo, no permiten determinar el impacto real del cuatriplete en la recolección de pacientes con MM, en nuestro centro no detectamos diferencias clínicamente significativas en los objetivos perseguidos en cuanto al rendimiento de CPSP obtenidos en ambos grupos ni en la recuperación hemoperiférica post-TAPH. En el grupo de cuatriplete, observamos un incremento en el uso de dosis altas de G-CSF y plerixafo, independientemente del objetivo de la recolección.

Póster 12 | TRATAMIENTO DEL MM REFRACTARIO O EN RECAÍDA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO CON EL USO DE ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS

Cristina Soler

Hospital Clínico Universitario de Valencia

Los anticuerpos biespecíficos son moléculas que reconocen un antígeno expresado en la superficie de la célula tumoral y un antígeno de la célula inmune dando lugar a la proliferación de las células T efectoras y ocasionando la lisis tumoral. Teclistamab es el primer AcM biespecífico frente a BCMA aprobado por la FDA y la EMA. Talquetamab es un AcM biespecífico frente al receptor acoplado a proteínas G de la familia C, grupo 5 y miembro D (GPRC5D). Los AcM biespecíficos emergen como una alternativa eficaz a la terapia CART para los pacientes refractarios a líneas previas ya que ofrecen respuestas profundas y duraderas con un perfil de toxicidad aceptable. Además, destaca una menor incidencia de eventos adversos graves como CRS o ICANS y tiene la ventaja de que no es necesaria su administración en centros acreditados.

Póster 13 | LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO VARIANTE BLASTOIDE: SIMULANDO LEUCEMIA AGUDA

Ana Belén Gálvez Ruiz

Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Grupo de investigación en Hematología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe

El inmunofenotipo es esencial para realizar el diagnóstico diferencial entre la variante blastoide del LCM y otras neoplasias hematológicas; especialmente, la leucemia aguda. En nuestro caso, su rápida disponibilidad nos permitió llevar a cabo un manejo dirigido y un tratamiento adecuado con mejoría del cuadro clínico.

Póster 14 | DETERMINACIÓN DE LA MUTACIÓN p.V617F EN EL GEN JAK2: COMPARATIVA ENTRE PCR A TIEMPO REAL Y PCR DIGITAL

Laura Ventura López

Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA, Valencia. Departamento de Medicina, Universidad de Valencia

Ambas técnicas permiten la detección de la mutación p.V617F para valores de VAF>10%, sin embargo la dPCR ofrece una mayor precisión y sensibilidad para

frecuencias alélicas con VAF<10%, jugando un papel esencial en la monitorización de la EMR. La dPCR permite una cuantificación absoluta sin necesidad de estándares, con mayor tolerancia a inhibidores y capacidad de multiplexación, presentando una mayor rentabilidad económica y de muestra inicial. La estandarización y validación de la dPCR en la determinación p.V617F, evitaría la acumulación de falsos positivos, de especial relevancia en la medicina personalizada.

1º premio a la mejor comunicación

Póster 15 | EVALUACIÓN DE LA EXPANSIÓN IN VIVO DE LAS CÉLULAS CAR-T ANTI-CD19 MEDIANTE PCR DIGITAL EN LINFOMAS B AGRESIVOS: IMPACTO EN EL PRONÓSTICO CLÍNICO

Laura Ventura López

Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA, Valencia. Departamento de Medicina, Universidad de Valencia

La aplicación de la dPCR en la detección CAR-T, muestra que las copias cuantitativas de células CAR-T/ μ L determinadas en los primeros 7 días post-infusión podrían ser un potencial predictor de la respuesta a corto plazo y la supervivencia en pacientes con LBDCG o LBPM tratados con terapia CAR-T.

Póster 16 | EVALUACIÓN MOLECULAR: CONCORDANCIA ENTRE BIOPSIA LÍQUIDA Y MONITORIZACIÓN DE LA TERAPIA CAR-T POR DPCR EN LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

Laura Ventura López

Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA, Valencia. Departamento de Medicina, Universidad de Valencia

El análisis del clonotipo IgH-VDJ del linfoma por biopsia líquida, constituye una herramienta no invasiva para una evaluación sensible de la EMR. La detección del ctDNA persistente al final del tratamiento permite predecir la progresión de la enfermedad en pacientes con LBDCG. La combinación de los análisis PET/TAC y la evaluación del ctDNA permitiría una evaluación pronóstica más precisa de los pacientes que pueden beneficiarse de la terapia CAR-T. La integración de biomarcadores moleculares de la enfermedad y el tratamiento, como son el clonotipo IgH-VDJ y la cinética de las células CAR-T puede mejorar la estratificación pronóstica de los pacientes de alto riesgo conduciendo a intervenciones tempranas o nuevos enfoques inmunológicos con un beneficio directo en el paciente.

Póster 17 | IA Y RADIÓNICA EN LA EVALUACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA Y PREDICCIÓN DE NEUROTOXICIDAD EN PACIENTES CON LINFOMAS B AGRESIVOS TRATADOS CON TERAPIA CART

Blanca Ferrer Lores

Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA, Valencia. Departamento de Medicina, Universidad de Valencia. Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Vithas-Nisa 9 de Octubre, Valencia. Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Fe, Valencia. QUIBIM, Valencia

Las características de imagen extraídas de los análisis PET/TAC antes de la infusión en combinación con diferentes características clínicas podrían predecir la supervivencia y la neurotoxicidad en pacientes con LBDCG o LBPM tratados con terapia de células CAR-T. Las características cuantitativas extraídas de las imágenes PET/TAC pueden ser útiles para la estratificación del riesgo del paciente y la predicción de la neurotoxicidad. La validación de estos clasificadores en conjuntos de datos independientes está garantizada.

Póster 18 | ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE MIXTA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Omara Cortés Ortega

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia. Servicio de Hematología, Hospital Virgen de los Lirios, Alcoi

La anemia hemolítica autoinmune mixta es una patología infrecuente, con un curso crónico interrumpido por exacerbaciones que pueden dar lugar a anemia grave y tiene una alta mortalidad si no se trata adecuadamente. Representa un diagnóstico complejo siendo necesaria una caracterización clínica e inmunohematológica, siendo imprescindible disponer de personal cualificado para efectuar las pruebas diagnósticas y realizar una interpretación adecuada. La mayoría de pacientes requieren alto soporte transfusional y son refractarios al tratamiento convencional, siendo habitual la realización de esplenectomía.

Póster 19 | TRANSFORMACIÓN DE LINFOMA LINFOCÍTICO DE CÉLULA PEQUEÑA B A LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO: UN CASO DE SÍNDROME DE RICHTER EN PACIENTE CON IBRUTINIB

Amparo Avaria Navalón

Servicio de Hematología, Servicio de Anatomía Patológica, Servicio de Oncología Médica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología

Dentro de los factores de riesgo para SR se incluye la mutación en TP53 o delección en 17p, inactivación de CDKN2A/B y mutaciones en NOTCH1 asociadas aIGHV no mutado, trisomía 12 y estereotipia del BCR. En la variante de LH, el VEB se ha encontrado en las células malignas de de Hodgkin/Reed-Sternberg en la mayoría de los pocos casos reportados. Dada la escasa evidencia, se aconseja valorar la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos, en particular aquellos casos que han desarrollado un SR mientras recibían un inhibidor de BTK como el ibrutinib.

Póster 20 | DE LA DONACIÓN A LA TRANSFUSIÓN: PROCESAMIENTO ANUAL DE SANGRE TOTAL EN LA COMUNITAT

Jürgen Solís Ruiz

Centre de Transfusió de la Comunitat Valenciana

La calidad de las donaciones permite fraccionar una gran parte de las mismas, si bien existe espacio de mejora en la producción de plasma y hemáties a partir de las unidades fraccionables (97,18% de CH y 95,34% de PF). La mayor parte del PF se dedica a industria, siendo la producción de PFI ajustada a necesidades y de PFC a stock. La mayor demanda de hemoderivados requerirá de la obtención de plasma por aféresis. La caducidad de plaquetas irradiadas y caducadas debe reducirse con un mejor ajuste de producción y distribución. Las cantidades de CH necesarias en la Comunitat Valenciana se ajustan a las donaciones, considerando el stock mantenido en el CTCV. La producción de CH y plaquetas que requieren tratamientos adicionales sigue siendo necesaria pese a su escasa cuantía, siendo su producción centralizada una posible ventaja ante la misma.

Póster 21 | MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y MANEJO INTERDISCIPLINAR DEL SÍNDROME DE VEXAS: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

Gema Albeza Miralles

Servicio Hematología y Hemoterapia de Hospital General Universitario de Elche

Es una patología relativamente nueva y más frecuente en varones adultos que debe sospecharse por la presencia de displasia, citopenias y procesos inflamatorios intercurrentes. Se recomienda la detección de mutaciones en UBA1 en pacientes adultos con inflamación sistémica, trastornos hematológicos y vacuolización de células precursoras mieloides y eritroides para ayudar al diagnóstico precoz del síndrome y mejorar el pronóstico. Disminuir el tiempo entre los síntomas y el diagnóstico genético permite considerar un trasplante alogénico

de médula ósea en fases tempranas de la enfermedad. En el caso del paciente que presentamos, se confirmaban todas las características clínicas de dicho síndrome, a excepción de la trombopenia. Los pacientes que presentan mielodisplasia y precisan de soporte transfusional se benefician de tratamiento con Azacitidina.

Póster 22 | NEUMONITIS INDUCIDA POR IBRUTINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Jose Antonio Hueso García

Hospital Universitario La Plana, Vila-Real, Castelló

La neumonitis intersticial secundaria a ibrutinib es un efecto secundario de baja frecuencia que no se recoge en los estudios pivotaes. Aparece en los pacientes tanto en primera como en sucesivas líneas de tratamiento. Su mecanismo etiopatogénico no es conocido. Su incidencia en nuestro centro ha sido de 2 de 26 pacientes tratados (7,6%). El tratamiento que se aplica en estos casos consiste en retirada definitiva del fármaco desencadenante y administración de corticoides hasta la resolución de los síntomas y hallazgos radiológicos. La neumonitis intersticial es una complicación infrecuente tras tratamiento con ibrutinib. Su incidencia no es conocida ni se conocen los factores desencadenantes. Debe entrar en el diagnóstico diferencial dentro de los casos de insuficiencia respiratoria en los pacientes con LLC-B y tratamiento con ibrutinib. El tratamiento más usado es la retirada permanente del ibrutinib junto con tratamiento esteroideo. No suele aparecer con otros inhibidores.

Póster 23 | ANTI-TRBC1 (JOVI-1). UN MARCADOR DE CLONALIDAD T EN CITOMETRÍA DE FLUJO

Soledad Delgado

Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Aunque el número de muestras evaluadas es pequeño, el uso del anti-TRBC1 es una herramienta útil para distinguir entre células T clonales y reactivas. Los resultados de la CMF son concordantes con los del análisis molecular. Además, estos resultados son similares a los reportados en la bibliografía publicada hasta ahora y nos permiten obtener una caracterización fenotípica de la población clonal T.

Póster 24 | PROYECTO LOLA-TAO: ESTUDIO DE VIABILIDAD DE APLICACIÓN DE UN ASISTENTE VIRTUAL DE VOZ BASADO EN INTELIGENCIA ARTIFICIAL (IA) PARA EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR (FA) EN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL (TAO)

Cristina Antón-Maldonado

Hospital Universitario Vinalopó de Elche

El 97,4% de los pacientes recomendaría a LOLA. El 97% de los pacientes ha dado una puntuación igual o superior a 4 sobre 5. Estos datos confirman la viabilidad de la utilización de un asistente virtual de voz basado en IA para el seguimiento de los pacientes con FA y TAO, con una elevada tasa de alcance, adherencia y satisfacción de los pacientes. Además de su utilidad para detección de problemas clínicos.

Póster 25 | A PROPÓSITO DE UN CASO: DETECCIÓN DE ANTI-D NATURAL EN UN NIÑO

Clara Sopeña

Banco de Sangre, Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Se detectó un anticuerpo anti-D natural en paciente Rh negativo sin exposición a estímulo inmunogénico previo que lo justifique. Esto es una ocurrencia extremadamente rara, y aún se desconoce el mecanismo causal.

Póster 26 | DOSIS BAJAS DE CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO SON EFICACES Y SEGURAS PARA LA REVERSIÓN URGENTE DE ANTICOAGULANTES ORALES

Pedro Ortiz-Salvador

Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia

La reversión de la anticoagulación farmacológica empleando CCP resultó exitosa en el 81,55% de los casos. Las dosis empleadas para reversión fueron muy heterogéneas abarcando un amplio rango, pese a ello no se demostraron evidencias significativas en la eficacia o mortalidad dependientes de dosis. La dosis empleada tanto en pacientes anticoagulados con dicumarínicos como en pacientes anticoagulados con ACOD anti-Xa fue en gran proporción de los casos inferior a las recomendadas. Pese a ello no se vieron afectadas efectividad ni mortalidad de forma estadísticamente significativa entre los pacientes que recibieron la dosis recomendada y los que recibieron dosis inferiores. Estos resultados deben confirmarse en un mayor tamaño muestral.

Póster 27 | SÍNDROME DE BERNARD-SOULIER: UN DIAGNÓSTICO INESPERADO ANTE UNA PTI CON NECESIDAD DE ANTIAGREGACIÓN Y ANTICOAGULACIÓN

Brais Lamas Rodríguez

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Unidad de Hemostasia y

Trombosis, Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Centro de

Transfusión de la Comunidad Valenciana (CTCV)

La PTI debe diagnosticarse por descarte y en pacientes refractarios o con clínica hemorrágica, no justificada por el número de plaquetas, se debería volver a plantear diagnósticos alternativos. En caso de sangrado o cirugía, los pacientes con SBS se tratan inicialmente con transfusión de CP. Se debe descartar en estos pacientes la presencia de ACs anti-plaquetarios si han sido sometidas a múltiples transfusiones. En caso de precisar antiagregación y anticoagulación hay que individualizar en cada caso el balance beneficio/riesgo.

Póster 28 | LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON EVOLUCIÓN INESPERADA

Cristina Játiva

Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

La CB promielocítica es una entidad extremadamente rara de la que existen muy pocos casos descritos en la literatura y la mayoría son en la era pre-ITK con ligero predominio en varones jóvenes y con un promedio desde el diagnóstico inicial de LMC de 30 meses. A nivel morfológico y molecular se comporta de manera similar a la LPA de novo, sin embargo, el pronóstico podría ser peor. En cuanto al tratamiento, se debe administrar la quimioterapia establecida para LPA conjuntamente con un ITK. La indicación de alo-TPH puede ser discutible ya que no está claramente establecida.

Póster 29 | TROMBOSIS DE VENAS PULMONARES: ¿UN TROMBO EN UN VASO EQUIVOCADO?

Paula Rodríguez-Gálvez

Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA,

Valencia

El caso presentado supone un reto ya que es un paciente joven, sin causa aparente de enfermedad tromboembólica y sin confirmación de recaída de linfoma. Respecto a la vacunación frente a la Covid-19, los vacunados afectados por trombosis con trombocitopenia manifestaron casos severos de trombosis, incluyendo sitios inusuales como trombosis de senos venosos cerebrales, venas esplánicas, y trombosis arterial concomitante con trombocitopenia, y presencia de anticuerpos anti factor 4 plaquetario (anti-PF4). En nuestro paciente se descartó dada la ausencia de disminución de la cifra plaquetar y la negatividad del anti-PF4.

Sobre la mutación en ATM en estudio NGS, se estima que entre el 0,5 % y el 1 % de la población general son portadores heterocigotos de mutaciones en el gen de la ataxia telangiectasia (ATM), responsable de la ataxia telangiectasia (AT). Se trata de un trastorno multisistémico autosómico recesivo asociado con la ataxia cerebelosa progresiva, la ataxia bulbar telangiectasia, deficiencia inmunológica, inestabilidad cromosómica y predisposición a cánceres linfoproliferativos. Los portadores heterocigotos del gen ATM, que son clínicamente normales, tienen una mayor susceptibilidad al cáncer (alrededor de un 25%), particularmente cáncer de mama y linfomas, incluida la enfermedad de Hodgkin. En nuestro caso el paciente es doble heterocigoto con una mutación probablemente patológica y otra benigna relacionada con linfoma de Hodgkin en la infancia. No hemos encontrado relación de esta mutación con eventos trombóticos. Las enfermedades inflamatorias crónicas como la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso y el síndrome de Behçet se asocian con la activación de la coagulación y un mayor riesgo de tromboembolismo venoso. El asma también se ha asociado con actividad procoagulante y antifibrinolítica en las vías respiratorias. Existen estudios que han relacionado el riesgo de trombosis pulmonar en pacientes con asma, aunque no hemos encontrado bibliografía que asocie la trombosis venosa pulmonar y asma. Desafortunadamente, no existe un consenso de expertos sobre el manejo óptimo de la trombosis de vena pulmonar debido a la falta de datos de alta calidad. La anticoagulación sistémica se recomienda en todos los casos.

Póster 30 | LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN REMISIÓN COMPLETA CON MIELEMIA, A PROPÓSITO DE UN CASO

Sonia Martí

Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Valencia

En hematología, es imprescindible el diagnóstico integrado morfológico, inmunofenotípico y molecular, siendo necesario repetir un estudio completo ante la sospecha de recaída para alcanzar un diagnóstico adecuado. Los estudios citogenéticos y moleculares así como la NGS suponen hoy en día un elemento decisivo en el diagnóstico y clasificación de las neoplasias hematológicas.

Póster 31 | IMPLANTACIÓN DE LA DETERMINACIÓN DE GRUPO SANGUÍNEO EN UNA SEGUNDA MUESTRA

PRETRANSFUSIONAL

Marina Pérez Bravo

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Arnau de Vilanova

La segunda determinación de grupo ABO y Rh (D) aumenta la veracidad del estudio de grupo en pacientes sin historial previo, por lo que consideramos que es un procedimiento que debe intentar implementarse en los servicios de transfusión. La planificación de los cambios facilita la implantación de nuevos procedimientos. La revisión y análisis de los resultados permite garantizar el cumplimiento de la acción implantada y la corrección del circuito en caso de falta de adherencia al mismo.

Póster 32 | TRATAMIENTO CON AVATROMBOPAG EN TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA: EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Dolores Beltrán Archilés

Servicio de Hematología y Hemoterapia, HGUCS

Nuestros resultados son inferiores a los datos publicados, los cuales reflejan tasas de RC de 86% y 81% (1,2). Necesitamos un mayor tamaño muestral para poder evaluar con más precisión la tasa de respuesta de nuestros pacientes. Del total de los pacientes evaluables, en casi el 70% ha sido posible mantener una cifra plaquetar segura por encima de $30 \times 10^9/L$ con una baja tasa de efectos adversos, inferiores a los reportados (1,2). En nuestra experiencia el tratamiento con avatrombopag es una opción eficaz y segura en el tratamiento de segunda línea en pacientes con PTI

Póster 33 | LA IMPORTANCIA DE LA HISTORIA FAMILIAR

Aida Carril

Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Grupo de investigación en Hematología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Unidad de Genética, Hospital Universitario y Politécnico La Fe

Los antecedentes familiares de nuestro paciente fueron de gran ayuda para la resolución del caso. Aunque algunos pacientes con NMH pueden no presentar inicialmente un historial personal y/o familiar sospechoso, es esencial realizar una buena anamnesis para realizar un estudio dirigido. No podemos olvidar que el estudio en línea germinal forma parte del diagnóstico integrado en nuestros pacientes. Es importante tener en cuenta estas neoplasias para poder llevar a cabo un diagnóstico integrado y un manejo adecuado de las mismas, incluyendo el proceso de asesoramiento genético, de manera que se consiga reducir el impacto que tiene el cáncer en las familias portadoras. Por todo ello, estas entidades constituyen un desafío en la práctica clínica, haciéndose evidente la necesidad de continuar investigando en este campo.

Póster 34 | A PROPÓSITO DE UN CASO: MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA EN EL PUERPERIO

Clara Isabel Martínez

Servicio de Hematología y hemoterapia. Hospital Clínic Universitari de València

El SAFC es una entidad rara pero de alta mortalidad. Se debe sospechar ante trombosis de la micro y macrovasculatura afectando a varios territorios, teniéndose, por tanto, que considerar en el diagnóstico diferencial de una microangiopatía trombótica. Es importante el desarrollo de herramientas o scores que ayuden a identificar a aquellos individuos con SAF con alto riesgo de desarrollar un SAFC. El tratamiento se basa en la corticoterapia, plasmaféresis y terapias inmunosupresoras como rituximab o eculizumab. Actualmente son precisos mayores estudios que ayuden a vislumbrar el papel de la terapia biológica en casos refractarios a la triple terapia. El manejo multidisciplinar en estos casos es prioritario para un diagnóstico precoz y tratamiento óptimo.

Póster 35 | SHU ATÍPICO SECUNDARIO A CARFILZOMIB Y ASOCIADO A SÍNDROME DE PRESS

Clara Isabel Martínez

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínic Universitari de València

En la clasificación de las microangiopatías trombóticas propuesta en las KDIGO se incluye a las MAT secundarias con una actividad de ADAMTS13 > 10% dentro del SHU atípico. La detección y el tratamiento precoz del SHU atípico inducido por fármacos es vital para reducir la movilidad y mortalidad relacionado con el mismo. Hay descritos casos en la literatura que relacionan el uso del carfilzomib con la aparición de MAT. Se postulan distintas teorías por las cuales el carfilzomib podría causar este cuadro de MAT: en primer lugar, en relación a la dosis acumulada (no muy compatible en nuestro caso ya que la paciente acababa de comenzar el tratamiento); en segundo lugar, en relación a un efecto aloinmune; en tercer lugar, por disminución de la producción del factor de crecimiento endotelial (VEGF) lo que produciría un daño endotelial y podocitario. El tratamiento del SHUa secundario a fármacos debe ser la retirada del fármaco. En caso de no mejoría con esto, se plantea en la literatura la utilización del eculizumab con buena respuesta, como sería nuestro caso. Asimismo, en la literatura hay descritas series de casos donde también se ha empleado la plasmaféresis sin un claro beneficio (en nuestro caso, no fue empleada).

Póster 36 | TROMBOSIS DE SENOS VENOSOS CEREBRALES: EXPERIENCIA EN VIDA REAL

Arantxa Ruiz López

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Departamento de Salud Arnau de Vilanova-Llíria. Valencia

En nuestra serie de casos, se observan datos similares a los publicados en la literatura en cuanto a la distribución por sexo y edad, siendo relevante la diferencia de edad de presentación de TSVC entre sexos, presentándose en mujeres de forma más temprana. En cuanto a la duración del tratamiento anticoagulante, se confirma una heterogeneidad en la serie de pacientes, motivada por la falta de consenso general y la necesidad de realizar una valoración individualizada de las características del paciente, riesgo hemorrágico, causas desencadenantes, evolución de la trombosis, etc. Las recomendaciones actuales sobre la realización de estudios de trombofilia en la TVSC aconsejan su realización únicamente en casos de pacientes con antecedentes familiares o personales de trombosis venosa, pacientes jóvenes o TSVC sin una clara causa desencadenante. Se precisa tanto de la realización de estudios prospectivos, como de la colaboración activa en estudios de registro multicéntricos (real world evidence), para conseguir optimizar el manejo de esta entidad, que en la actualidad continúa siendo un reto terapéutico.

Póster 37 | TRATAMIENTO DE LINFOMAS AGRESIVOS. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Clara Isabel Martínez

Hospital Clínic Universitari de València

De los 62 pacientes, 45 pacientes fueron tratados con esquema BURKIMAB-13 y 14 pacientes fueron tratados con R-CHOP u otros regímenes de tratamiento. La tasa de RC de los pacientes tratados con BURKIMAB-13 fue del 84.44% con un porcentaje de recaída del 2.22% y un 31.11% de complicaciones (las más frecuentes infecciosas). Respecto a los pacientes tratados con R-CHOP se observó una tasa de RC del 30.77% con un porcentaje de recaída del 7.69% y un 30.77% de complicaciones. El LCGBD es la forma más frecuente de LNH en nuestro medio y un porcentaje de pacientes presenta alteraciones citogenéticas de alto riesgo o morfología que le confiere una agresividad superior. Los esquemas de tratamiento basados en R-CHOP no son suficientes para alcanzar buenas tasas de RC y SLP. El esquema BURKIMAB es un esquema intensivo que muestra unas tasas de RC del 84.44% en nuestra serie siendo efectivo para el control de estos pacientes. No obstante, presenta tasas de complicaciones del 31.11% siendo las complicaciones infecciosas las más frecuentes. Son necesarios más estudios comparativos para valorar cual es la mejor estrategia de tratamiento en este subtipo de pacientes.

Póster 38 | A RAÍZ DE UN CASO: NUEVOS RETOS EN EL MANEJO DE INFECCIONES EN EL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

M^a Amparo Casanova

Servicio de Hematología, Medicina Interna, Microbiología Clínica. Hospital de Manises

Se abordan varios aspectos relevantes en el manejo de las infecciones en pacientes oncohematológicos actual destacando guiar el tratamiento inicial de fiebre neutropénica según microbiología/estudio de portadores previo, desescalada según evolución clínica y resultados de Microbiología, aparición de nuevas multirresistencias, estudio de sinergias para guiar el tratamiento con nuevos antibióticos, la interpretación y manejo del aislamiento de *Stenotrophomonas maltophilia*. Para poder realizar un manejo óptimo y dinámico a nivel infeccioso de estos paciente se requiere una colaboración estrecha con el servicio de Microbiología.

Póster 39 | LINFOMA B PRIMARIO DE MEDIASTINO, EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Alejandro Freixes García

Hospital General Universitario de Castellón

De forma similar a los resultados reportados en la bibliografía, el LBPM es infrecuente en nuestra serie respecto al total de casos de linfoma B de célula grande, y predomina en pacientes jóvenes. A diferencia de las series revisadas, en nuestro centro registramos una mayor incidencia en el sexo masculino. Un 55% de nuestros pacientes consiguieron RMC tras tratamiento en 1^o línea con DA-EPOCH-R, pero un 18% de los pacientes de nuestra serie que habían logrado una RMP con el mismo esquema y recibieron RT posterior, alcanzaron también una RMC, obteniendo datos muy similares a lo publicado en la bibliografía, presentado por tanto respuesta óptima un 73% del total de nuestros pacientes. Es conocido el alto VPN y el bajo VPP del PET/TC de fin de tratamiento en este linfoma. Por ello en caso de captación residual positiva se recomienda según la bibliografía, bien seguimiento estrecho mediante PET/TC seriados o también siendo una buena opción y a criterio clínico, la administración de RT. Los pacientes con EP tras tratamiento de 1^o línea presentaron tasas de respuesta y supervivencia subóptimas con esquemas de rescate, cobrando especial protagonismo en estos casos las estrategias de inmunoterapia tipo CAR-T.

Póster 40 | DISCONTINUACION DEL TRATAMIENTO CON ITK EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE UN HOSPITAL TERCIARIO

Brais Lamas Rodríguez

Servicio de Hematología y Hemoterapia. H. Universitari i Politècnic La Fe. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe

Nuestro estudio muestra la aplicabilidad a la práctica clínica diaria de la discontinuación de ITK en pacientes con LMC. Se ha observado en nuestra cohorte que puede realizarse de forma segura siguiendo los criterios del GELMC. La mayor probabilidad de recaída en los primeros meses justifica un seguimiento más estrecho en este período, aunque debemos permanecer alerta ante la posibilidad de recaída tardía. Aún no se ha esclarecido el motivo por el que recaen algunos pacientes pese a cumplir criterios óptimos de discontinuación, por lo que se requiere de estudios más amplios para investigar estos posibles predictores y así poder optimizar los criterios de selección de estos pacientes.

Póster 41 | LINFOGRAMA INTRAEPITELIAL: USO DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELIACA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Ignacio Arroyo

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Servicio de Medicina Digestiva, Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic Universitario de Valencia

El uso de la citometría de flujo en el diagnóstico de la EC en nuestro centro ofrece una alta sensibilidad y especificidad. Por tanto, se demuestra como una herramienta útil para el apoyo en el diagnóstico de esta enfermedad.

Pósters

Póster 01

PLASMAFÉRESIS TERAPÉUTICA: 8 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO



Autores: Katusca Buevas De la Ossa, Nuria Claros Barrachina, María Mas Esteve, Alejandro Freixes García, Mónica L. Torres Macías, Clara Espinosa Arandis, Dolores Beltrán Archilés, Anna Ferrer Rodrigo, Víctor Blasco Ibáñez, Carolina Cañigral Ortiz, Manuel Fernández-Delgado Momparler, Diana M Trejos Carvajal, Carmen Freiria Alberte, Juana Clavel Pía, Adriana Gascón Buj, Ana Facal Malvar, Luis Serrano Picazo, Raimundo García Boyero.

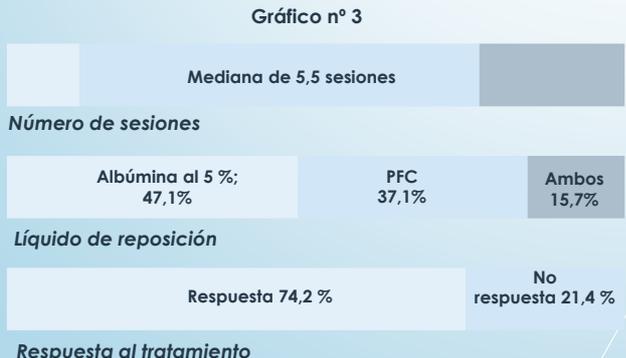
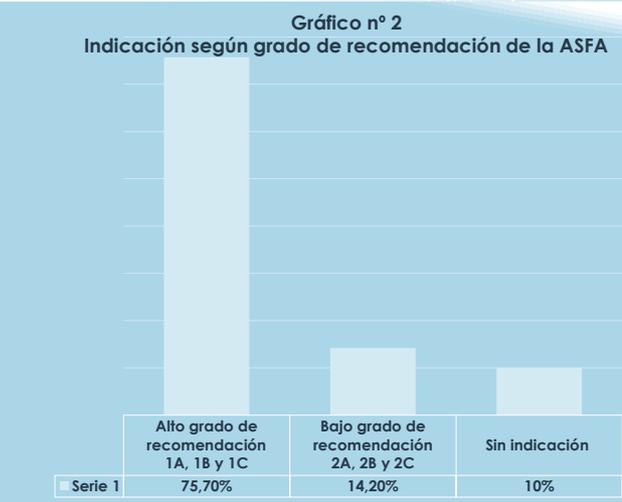
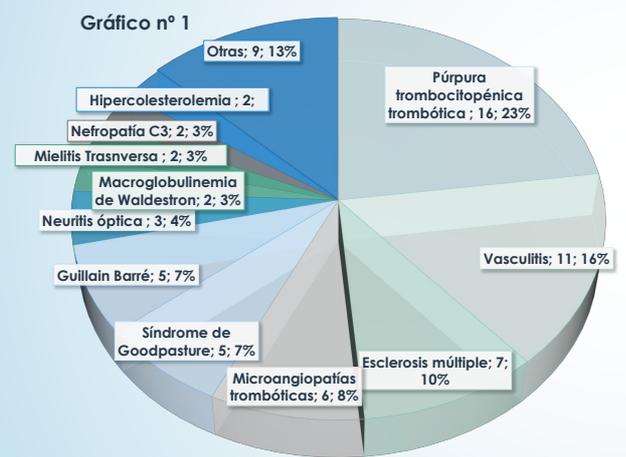
**Unidad de Aféresis. Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital General Universitario de Castellón.**

Introducción y Objetivo: La plasmaféresis terapéutica (PT) es un procedimiento en el cual se separa el plasma del resto de los componentes de la sangre, cuya finalidad es la eliminación de sustancias patógenas o la modulación de la función celular. Pretendemos describir las características clínico – biológicas y los resultados terapéuticos en los pacientes tratados con PT en un único centro (Hospital General Universitario de Castellón) durante un periodo de 8 años.

Material y Método: Se realizó un análisis descriptivo y retrospectivo para conocer las diferentes variables de pacientes tratados con PT en nuestro centro, recogiendo la información de historias clínicas entre enero de 2016 y diciembre de 2023. Las variables a estudio fueron datos demográficos, enfermedad de base, número de sesiones, categoría de indicación según la Sociedad Americana de Aféresis (ASFA) de 2023, respuesta al tratamiento y morbi-mortalidad.

Resultados:

- En ese período se realizó tratamiento con PT a 70 pacientes. La mediana de edad fue de 54 años (15-85), predominio del sexo femenino (n= 36; 51,4%). En el gráfico nº 1 se describen las diferentes entidades en las cuales se indicó la PT.
- Se encontró un alto grado de recomendación (1A, 1B y 1C) según la guía de la ASFA de 75,7 % de la serie global, gráfico nº 2.



- La mediana de sesiones de PT fue de 5,5 sesiones por paciente (1-24), el líquido de reposición utilizado fue dependiente del diagnóstico clínico del paciente siendo la albúmina al 5% usada en un 47,1% (Enfermedades neurológicas principalmente), plasma fresco congelado (PFC) en 37,1 % (en la púrpura trombocitopénica trombótica principalmente) y ambos en 15,7 % (en algunos casos de sospecha de hemorragia alveolar, vasculitis, hiperviscosidad y nefropatía C3).
- Se alcanzó respuesta en 74,2 % de los casos; en los pacientes sin respuesta (21,4 %, n=18), fallecieron un total de 7 pacientes por complicaciones relacionadas con su enfermedad de base, en 4 de ellos la PT tenía un alto grado de recomendación según la guía ASFA 2023, gráfico nº 3.

Conclusiones: La PT es un procedimiento que ofrece beneficios terapéuticos claros cuando se utiliza en patologías con demostrada eficacia, siendo esta una técnica segura y con pocas complicaciones graves. En nuestra experiencia, el 42 % de los pacientes tenían categoría 1A según la guía de la ASFA, siendo la respuesta clínica óptima y las complicaciones o efectos adversos mínimos. El análisis de nuestra serie muestra que los resultados terapéuticos de PT se corresponden a lo esperado y publicado, sin observarse claras diferencias a lo largo del período estudiado.

Póster 02

SÍNDROME DE BING-NEEL: A propósito de un caso

Ana Villalba¹, Ignacio Pareja², Maribel Orts¹, Maite Gimeno¹, Miguel Ángel Sanz¹, Ana Simarro³, Ana Carral¹.

¹ Servicio de hematología, Hospital de Sagunto; ² Servicio de Medicina Interna, Hospital de Sagunto; ³ Servicio de Neurología, Hospital de Sagunto.



Introducción

El síndrome de Bing-Neel es una presentación infrecuente (entorno 1%) de la Macroglobulinemia de Waldenstrom durante el curso de la enfermedad. El diagnóstico se basa en la presencia de anomalías radiológicas, la presencia de linfoplasmas clonales y MYD88 positivo en líquido cefalorraquídeo. El tratamiento requiere de agentes con penetración en el SNC como fludarabina, metotrexato, citarabina y recientemente los inhibidores de la tirosin-quinasa de Bruton.

Reporte del caso

Paciente de 74 años con antecedentes de dislipemia, HTA y diabetes mellitus. Sin otros antecedentes médicos de interés. Diagnosticado de Macroglobulinemia de Waldenstrom en enero/2017 por un síndrome nefrótico con proteínas totales en orina 24 h de 6,7g/dL y biopsia renal compatible con enfermedad de depósito de Ig Monoclonales IgM Kappa. Análiticamente se observaba IgM 2,239mg/dL, componente monoclonal 2,3g/dL y ratio K/L 4,6. Biopsia y aspirado de médula ósea compatibles, con MYD88 positivo. TAC-TAP sin componente adenopático. Inicio 1ª línea de tratamiento con 6 ciclos de R-Velcade-Dx cada 21 días alcanzando VGPR.

En abril 2020 progresión franca de la enfermedad con aparición de adenopatías a nivel cervical, paravertebral y retro peritoneal, y masa adenopática de 12 cm a nivel retrocural, con confirmación por AP con biopsia adenopática, CM 0,4g/dL e IgM 1459mg/dL. Se inicia 2ª línea con 6 ciclos de R-Bendamustina, alcanzando respuesta completa.

En junio 2023 el paciente ingresa en el hospital por deterioro del estado general, pérdida de 5kg y astenia intensa. El paciente, independiente para las AVBD hasta ese momento, fue encontrado por un familiar en domicilio en situación de insalubridad. Análiticamente presentaba bicitopenia con 1100/mm³ leucocitos (neutropenia de 700/mm³), Hb 8g/dL y plaquetas 184.000/mm³; IgM 221mg/dL, sin banda monoclonal observable en la electroforesis, ratio K/L 1,4. Se realiza AMO que muestra infiltración intensa por amastigotes compatibles con leishmaniasis (Figura 1), que se confirma con PCR en sangre periférica. Se inicia ambisome 3mg/kg/día durante 10 días. Durante la hospitalización, tres días después del inicio del tratamiento antifúngico el paciente presenta un episodio de convulsiones generalizadas. Se realiza un TAC cerebral sin hallazgos y una punción lumbar que descarta encefalitis infecciosa. Se continúa el estudio con RMN cerebral (Figura 2) que mostraba una alteración de señal que afectaba a prácticamente la totalidad de la sustancia blanca del lóbulo frontal derecho en forma de hiperintensidad T2-FRAIL, hipointensidad en T1, con dudosos focos milimétricos de realce en T1 tras la administración de gadolinio y sin restricción a la difusión. No presentaba componentes hemáticos o depósitos cálcicos. Los hallazgos en la prueba de imagen planteaban como diagnósticos diferenciales: leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus JC, encefalopatía VIH, Síndrome de Bing-Neel y leucoencefalopatía tóxica por fármacos. Se realiza nueva punción lumbar con virus JC negativo y que detecta mutación MYD88 positiva por biología molecular. Se inicia tratamiento con ibrutinib 420mg/día vía oral el 28/06/23. En agosto/23 se realiza nuevo RMN cerebral de control con estabilidad de la lesión. Sin embargo, el 09/09/23 el paciente ingresa por nuevos episodios de crisis epilépticas. No se observan nuevos hallazgos en RMN cerebral presentando la lesión estable; pero el paciente presenta muy mala respuesta al tratamiento antiepiléptico con episodios convulsivos repetidos y empeoramiento progresivo del estado de consciencia, por lo que finalmente el paciente fallece.

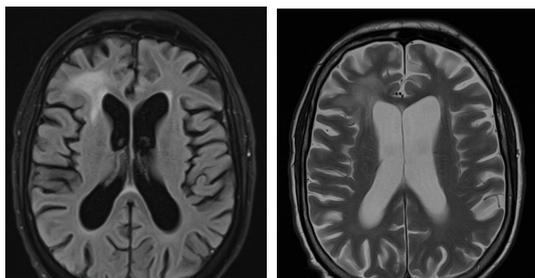


Figura 2. RMN cerebral secuencia T2 FLAIR y T2 respectivamente.

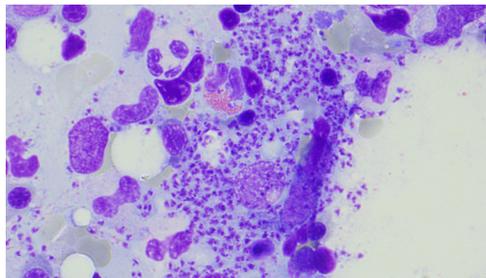


Figura 1. Infiltración por Leishmania en aspirado medular. x 100.

Conclusiones

Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de Macroglobulinemia de Waldenstrom con varias características destacables en su historia, como son la presentación inicial con afectación renal, y las posteriores progresiones de la enfermedad con aparición de masa adenopática y afectación del SNC posteriormente. Además, el paciente presentó una complicación infecciosa grave como es la leishmaniasis y que coincidió en el tiempo con el debut y diagnóstico del síndrome de Bing-Neel.

El síndrome de Bing-Neel es una complicación infrecuente, pero a tener en cuenta en pacientes con Macroglobulinemia de Waldenstrom y clínica neurológica central, dado el alto índice de morbilidad y mortalidad que presenta. Los datos del pronóstico son limitados, pero en diferentes estudios (2,3) la supervivencia global a los 3 años fue entre 60-70%, y la mayoría de muertes ocurrieron en los dos primeros años del diagnóstico, siendo el 75% por progresión. Sin embargo, en un estudio reciente de 28 pacientes tratados con ibrutinib (4) la supervivencia global a los 5 años fue del 86%, sin diferencias entre la dosis de 560mg vs 420mg diarios.

Bibliografía

- Castillo JJ, Treon SP. How we manage Bing-Neel syndrome. Br J Haematol. 2019. Nov;187(3):277-286. Doi: 10.0111/bjh.16167.
- Simon L, Fitsiori A, Lemal R et al. Bing-Neel Syndrome a rare complication of Waldenstrom macroglobulinemia: analysis of 44 cases and review of the literature. Haematologica, 2015, 100, 1587-1594.
- Castillo JJ, D'Sa Lunn, MP Minnema et al. Central nervous system involvement by Waldenstrom macroglobulinaemia (Bing Neel syndrome): a multi-institutional retrospective study. British journal of haematology, 2016, 172, 709-715.
- Castillo JJ, Itchaki G, Paludo J et al. Ibrutinib for the treatment of Bing-Neel Syndrome: a multicenter study. Blood, 2019, 133, 299-305.

Póster 03

Premio mejor comunicación

APLICACIÓN DEL MACHINE LEARNING EN LA ESTRATIFICACIÓN DE DONANTES NKG2A/C Y OPTIMIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE EXPANSIÓN EX VIVO DE CÉLULAS NATURAL KILLER

Rut Meseguer^{1*}, Manuel Guerreiro², Pedro Chorão², Cristobal Aguilar³, Paula Amat^{1,4}, Estela Selma⁵, Francisco Boix⁶, Ariadna Pérez-Martínez¹, José Luis Piñana¹, Juan Montoro², Pau Montesinos², Ana Bonora³, Francesc Rudilla⁷, Sergi Querol⁷, Javier de la Rubia², Cristina Arbona⁸, Carlos Solano^{1,4}

1. Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, Valencia-INCLIVA. 2. Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia-IIS La Fe. 3. Unidad de Terapias Avanzadas, IIS La Fe. 4. Facultad de Medicina, Universidad de Valencia. 5. Fundación FISABIO, Valencia. 6. Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana. 7. Banc de Sang i Teixits, Barcelona.

* Contrato predoctoral AECC Valencia 2022 (PRDVA222361MESE).

** Proyecto financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI21/01628).



8-9 Febrero 2024

INTRODUCCIÓN

Diversos estudios de inmunoterapia adoptiva con células NK tras un TPH alogénico han demostrado la capacidad de estas células para rechazar células tumorales de leucemia sin generar EICH, observándose una correlación entre la expansión de células NK y la reducción de recidiva y/o reactivación viral post-TPH [1,2]. De entre los diversos estadios de diferenciación existentes, destacan las células CD56^{dim}CD16^{high}NKG2C⁺ por su alta capacidad de expansión durante la reactivación temprana del CMV post-TPH [3]. Sin embargo, se requieren nuevos estudios para la caracterización de esta subpoblación celular, optimizando los procesos de purificación y expansión ex vivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 75 donantes sanos de linfocitos pertenecientes al Registro de Donantes de Células (ReDoCel). A partir de muestras de sangre periférica en fresco, se caracterizaron las células NK mediante citometría de flujo. La adquisición de datos se realizó en un FACS Canto II (V8.0;BD) con el software de adquisición FACSDiva (V8.0.1;BD), y el análisis se desarrolló en FlowJo (V10.8.1;BD). La aplicación del *Machine Learning* permitió la clasificación en *clusters* de donantes en base al HLA y la expresión de NKG2A/C.

Posteriormente, a partir de un donante NKG2C⁺, se optimizó el proceso de purificación de las células CD56⁺ mediante selección magnética y se determinaron las condiciones óptimas para su expansión, atendiendo a la densidad celular inicial (0.05·10⁶ cel/cm² vs 0.2·10⁶ cel/cm²), el ratio de células *feeder* CSTX002 irradiadas (1:2 vs 1:5 vs 1:10) y la concentración de IL-2 en medio NK MACS (50 UI/mL vs 500 UI/mL).

RESULTADOS

Mediante el empleo del *Machine Learning* se identificaron 4 grupos jerárquicos de donantes. El NKG2C⁺ predominante (n=12), con expresión mínima NKG2C 25% y máxima NKG2A 44%; el NKG2A⁺ predominante (n=21), con expresión mínima NKG2A 50% y máxima NKG2C 19%; el doble negativo (n=13), con expresión máxima NKG2C y NKG2A de 9% y 34%, respectivamente; los demás donantes (n=29) se clasificaron en un grupo intermedio (Fig 1). En un análisis posterior se observó que la subpoblación NKG2C⁺ era prácticamente en su totalidad CD56^{dim}CD16^{high}, fenotipo vinculado con la actividad citotóxica, mientras que en la subpoblación NKG2A⁺ se observaba una fracción de células CD56^{high}CD16⁺, relacionadas con la producción de citoquinas (Fig 2). Este patrón se repitió en todas las muestras analizadas.

Respecto al proceso de expansión, se testaron diversas técnicas para el aislamiento de las células NK a partir de sangre periférica, obteniendo una población celular más purificada al realizar una primera separación de células mononucleadas con Ficoll, seguido de la depleción de células CD3⁺ y la selección positiva de CD56⁺ utilizando columnas magnéticas. Posteriormente, empleando un G-Rex 24M, se obtuvo una mayor tasa de expansión en aquella condición donde se había empleado una alta densidad celular inicial (0.2·10⁶ cel/cm²) en presencia de un mayor ratio del *feeder* (1:10). Asimismo, se realizaron dos expansiones en paralelo de células CD3⁺CD56⁺ en un G-Rex 6M. Los resultados mostraron un ratio máximo de expansión similar al día 7 de cultivo (97X vs 90X para 50 y 500 UI IL-2/mL, respectivamente), en base al número de células viables y la concentración de lactato determinados cada 2-3 días (Fig 3). El análisis fenotípico y de funcionalidad realizado mediante citometría de flujo tras 10 días de expansión resultó similar en ambas condiciones.

CONCLUSIONES

1. La utilización del *Machine Learning* ha permitido definir los puntos de corte de expresión NKG2A/C, optimizando la clasificación en subconjuntos de donantes.
2. La subpoblación NKG2C⁺ presenta una mayor fracción de células CD56^{dim}CD16^{high} respecto a las NKG2A⁺, y una mayor actividad citotóxica.
3. La depleción de células CD3⁺, previa a la selección positiva de CD56⁺, mejora el aislamiento y purificación de células NK derivadas de sangre periférica.
4. La optimización de la expansión de células NK ex vivo conlleva la utilización de una elevada densidad celular inicial, manteniendo un alto ratio con las *feeder* CSTX002, en medio suplementado con 50 UI IL-2/mL.

OBJETIVOS

Con la finalidad de establecer un banco alogénico de células NK para el tratamiento de infecciones virales y recidivas post-TPH, hipotetizamos que donantes NKG2C⁺ permitirán la expansión de células NK con mayor potencial citotóxico comparado con la expansión de donantes NKG2A⁺ o sangre de cordón umbilical. Durante la primera fase del estudio, se propuso como principal objetivo definir los puntos de corte de expresión de NKG2A/C para la selección de donantes y optimizar el proceso de expansión celular ex vivo.

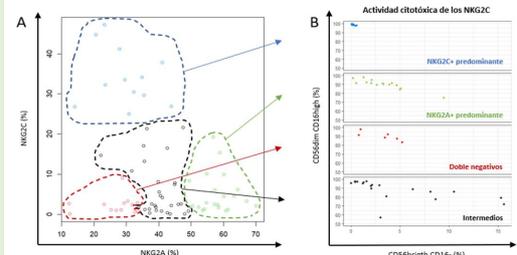


Figura 1. A) Clasificación de la cohorte a estudio en 4 *clusters* en función de la fracción de células NKG2A/C que presentan. B) Correlación de cada *cluster* con la proporción de células CD56^{dim}CD16^{high} y CD56^{high}CD16⁺.

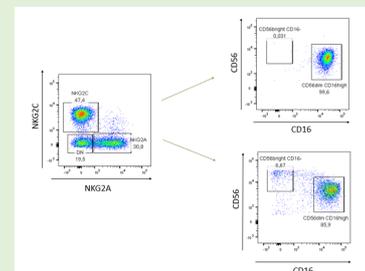


Figura 2. Representación gráfica de un donante NKG2C⁺ predominante, mostrando la expresión de CD56/CD16 de las subpoblaciones de células NKG2C y NKG2A.

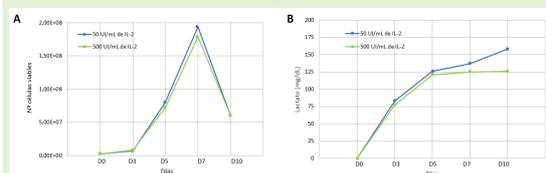


Figura 3. Recuento de células viables (A) y concentración de lactato (B) obtenidos en distintos días desde el inicio de la expansión en condiciones de baja (50 UI/mL) y alta (500 UI/mL) concentración de IL-2 en el medio.

BIBLIOGRAFÍA



Póster 04

Falso INR con coagulómetros portátiles en pacientes con Anticuerpos Antifosfolipídicos. Cómo controlar la anticoagulación

Ana Abad Gosálbez, *Ángela Mompel Sanjuan, María José Sánchez Sempere, Andreea Varzaru, Alfons Serrano Maestro, *Venancio Conesa García. Hospital de Dénia y *Hospital General Universitario de Elche

Introducción: El control del tratamiento anticoagulante oral con antivitaminas K (TAO) con los dispositivos portátiles que utilizan la detección amperimétrica (electroquímica) del INR en pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos (AAF), es un método empleado habitualmente, si bien no se debería realizar según la ficha técnica del instrumento y siendo el motivo indicado un probable falso aumento del INR (1). Por otro lado, hay pacientes con TAO por otras indicaciones, no diagnosticados previamente de portar AAF, que tienen un control inadecuado no detectado hasta que acontece un evento isquémico. Presentamos dos pacientes en los que el control de INR con coagulómetros portátiles (CP) condujo a complicaciones trombóticas por falsos resultados, superiores a los coagulométricos. Sugerimos un algoritmo de control en estos pacientes.

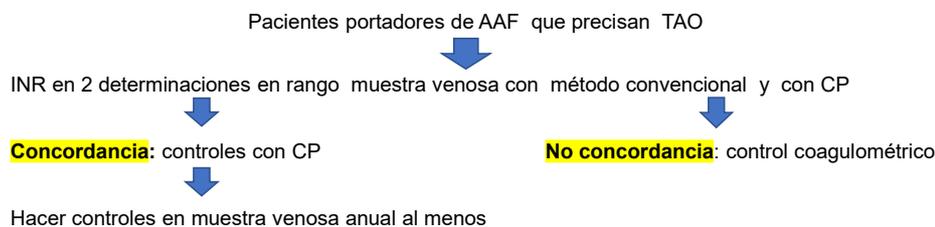
Objetivos: 1. Describir dos casos de pacientes con AAF y falso INR en control de TAO con consecuencias clínicas no deseadas. 2. Proponer un esquema de monitorización de la anticoagulación en estos pacientes 3. Extraer consecuencias clínicas de ambos casos

Material y métodos

Caso clínico nº 1 - Mujer 39 años sin antecedentes tromboembólicos familiares ni personales. Anticoagulada con Acenocumarol desde 2015 por Trombosis Venosa de Senos Cerebrales, con diagnóstico de Síndrome AAF alto riesgo triple positivo (2). Anticoagulante Lúpico (AL) DRvVT 1,8 (>1,2), Anticardiolipina (ACA) IgG 171U (>18), Anti beta glicoproteína: IgG 58,4U (> 18). Controles anticoagulación muy inestables a pesar de cambio a Warfarina, hasta que en 2019 presenta Trombosis venosa profunda en miembro inferior con INR convencional 2,3, siendo el INR en CP de 3,6. A partir de ahí se hacen controles en muestra venosa, hasta que por rechazo de la paciente pasan a hacerse de nuevo en CP, autocontrol, con rango INR entre 4-4,5.

Caso clínico nº 2 - Varón 66 años sin antecedentes tromboembólicos familiares ni personales. Anticoagulado con Acenocumarol desde 2021 por ser portador de prótesis mitral, niveles INR inestables. Ingresa en junio 2023 por ictus isquémico no cardioembólico con INR en CP 3,7, siendo el control en muestra venosa en método convencional de 1,6. La muestra venosa con CP obtiene el mismo resultado que la muestra capilar. Por no encontrar motivo para esta discordancia, se realiza estudio de Síndrome AAF, resultando ser de alto riesgo triple positivo AL DRvVT 2,63 (>1,2), ACA IgG 160U (>18), Anti beta glicoproteína IgG 160U (> 18). Desde ese momento se encuentra anticoagulado con Warfarina, con niveles muy inestables.

Control TAO en pacientes con AAF



Pacientes con controles inestables inmotivados: valorar solicitar AAF

Resultados y conclusiones

1. A pesar de que hay estudios que demuestran una adecuada concordancia de INR entre el CP y el método convencional (3), se detectan casos aislados de marcada discrepancia entre ambos métodos con repercusión clínica.
2. Ambos pacientes tenían un SAAF de alto riesgo, triple positivo y con elevados niveles de AAF y AL y mantienen niveles de anticoagulación muy inestables. Los pacientes de estas características deberían ser especialmente vigilados.
3. Ya que los AAF van dirigidos frente a fosfolípidos de carga negativa, se podría hipotetizar que este sería el motivo del falso resultado en los instrumentos que utilizan determinación amperimétrica (electroquímica) de TP/INR tras la activación de la coagulación con tromboplastina recombinante humana. Para poder demostrarlo, habría que hacer un estudio comparativo utilizando sistemas portátiles de cuantificación mecánica frente a los electroquímicos utilizando la misma tromboplastina.
4. El resultado del INR no depende del tipo de muestra, sino del método de medida, ya que con muestra venosa en el CP se obtienen resultados similares a los de la muestra capilar.

Bibliografía: (1) Ficha técnica CoaguChek S PT Test 2013-10 V 3.0 (2). Barbhayia M, Zuly S, Naden R 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. Ann Rheum Dis 2023;82(10):1258- 70. (3). Ganapatil A, Mathew J, Yadav B et al. Comparison of Point-of-Care PT-INR by Hand-Held Device with conventional PT-INR testing in Anti-Phospholipid Antibody Syndrome Patients on oral Anticoagulation. Indian Hematol Blood Transfusion 2023; 39(3):450-55

Póster 05

RELACIÓN ENTRE LINFOCITOS NK Y TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Autores: Silvia Ruiz Simón, Gemma Alboza Miralles, Jorge García López, Andrés Olivencia Ibáñez, María Elvira Gómez Martínez, Cristina Cabaleiro Otero.
Centro: Hospital Universitario General de Elche. Servicio de Hematología. Servicio de Análisis Clínicos.



INTRODUCCIÓN

- La trombosis venosa profunda es una afección de origen multifactorial
- Entre la TVP y el TEP se estima una incidencia anual de 1.3/1000 habitantes año, lo que implica una gran carga sanitaria y económica.
- Se ha visto en algunos estudios, la asociación entre la vía de la coagulación y la inflamación, aunque las vías implicadas en esta interacción no están del todo claras.
- Se ha demostrado que las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) compuestas de histonas, cromatina y proteínas granulosas de neutrófilos implican 3 veces más riesgo de TVP en humanos. Además, también se ha demostrado que la formación de NET depende de la secreción de IFN- γ por células NK.

OBJETIVO

Determinar si el nivel de linfocitos NK está aumentado en los pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda en el momento agudo de la enfermedad.

Hipótesis nula: El grupo 1 tiene valores menores o iguales que el grupo 2 para la variable dependiente NK relativos y NK absolutos.

Hipótesis alternativa: El grupo 1 tiene valores mayores que el grupo 2 para la variable dependiente NK relativos y NK absolutos.

MÉTODOS

- Estudio observacional retrospectivo de casos y controles realizado entre junio 2023 y diciembre 2023 en el Departamento de Salud del Hospital General Universitario de Elche en el que se analizan datos clínicos de laboratorio: 10 casos y 10 controles.
- Se incluyeron casos de pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda, con disponibilidad de muestra para estudio por citometría de flujo en fase aguda del episodio en el último año. Como controles se utilizaron muestras de pacientes sanos remitidos de muestras de atención primaria sin patología conocida.
- La determinación de los valores de linfocitos NK se realizó mediante citometría de flujo con instrument Aquios (Beckmen Coulter).
- Tras comprobación de normalidad de la muestra, se comparó el nivel de linfocitos NK entre casos y controles mediante la técnica de U de Mann-Whitney.

RESULTADOS

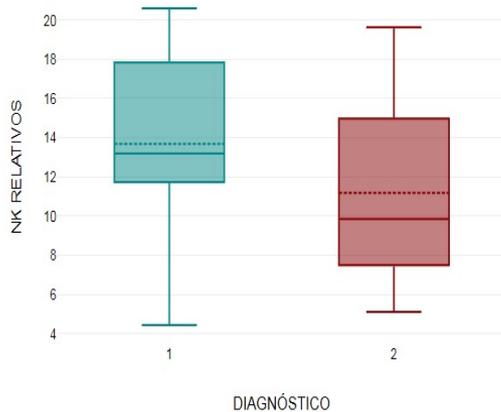


Figura 1. Representación del número de linfocitos NK en valor relativo en pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda (1) y en pacientes sin diagnóstico de trombosis venosa profunda (2).

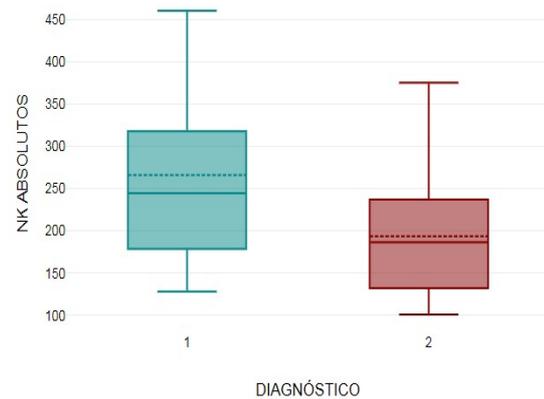


Figura 2. Representación del número de linfocitos NK en valor absoluto en pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda (1) y en pacientes sin diagnóstico de trombosis venosa profunda (2).

- La media de linfocitos NK en porcentaje en pacientes con TVP (grupo 1) fue 13.68%. Mientras que en pacientes sin TVP (grupo 2) fue del 11.18%. El rango promedio de linfocitos NK en porcentaje para pacientes con TVP (grupo 1) es del 12%. En pacientes sin TVP (grupo 2) es del 9%.
- La media de linfocitos NK absolutos en pacientes con TVP (grupo 1) fue 265.80. Mientras que en pacientes sin TVP (grupo 2) fue del 193.50. El rango promedio de linfocitos NK absolutos para pacientes con TVP (grupo 1) es del 12.6%. Mientras que en pacientes sin TVP (grupo 2) es del 8.4%.
- Se observa aumento de la población de NK tanto relativos como absolutos en el grupo 1 de pacientes con diagnóstico con TVP. Sin embargo, en nuestro estudio estos resultados no tienen significancia estadística aunque sí podemos observar una tendencia al alza. La no significancia estadística en nuestro estudio probablemente esté en relación con el tamaño muestral.

CONCLUSIÓN

- Los linfocitos NK se encuentran aumentados en la población con diagnóstico de TVP aunque sin significación estadística.
- Dichos hallazgos podrían estar en relación con estudios previos, en los que se sugiere que la población de linfocitos NK interviene en la instauración del fenómeno trombótico.
- Se requieren más estudios para comprender la influencia de este tipo de células sobre los eventos trombóticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Becker C., Einhardt C. Unexpected role of natural killer cell-derived interferon- γ as a driver of NETosis and DVT. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 17: 400–402.
- Bertin FR, et al. Natural killer cells induce neutrophil extracellular trap formation in venous thrombosis. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 17: 403–414

Póster 06

PERFIL MUTACIONAL DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Espinosa Arandis, Clara; Trejos Carvajal, Diana Margarita; Fernández-Delgado Momparler, Manuel; Cañigal Ortiz, Carolina; Torres Macías, Lisseth; Freixes García, Alejandro; Ferrer Rodrigo, Anna; Beltrán Archilés, Lola; Blasco Ibañez, Víctor; Buelvas de la Ossa, Katuska; Claros Barrachina, Núria; Mas Esteve, María; Freiria Alberte, Carmen; Clavel Pia, Juana; Gascón Buj, Adriana; Serrano Picazo, Luis; Facal Malvar, Ana; García Boyero, Raimundo.



Hospital General Universitario de Castellón.

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) es la neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica (NMP/SMD) más frecuente y la mejor caracterizada genéticamente. Si bien la mayoría de los pacientes (70%) tienen un cariotipo normal, >90% presentan 1 o más mutaciones, siendo las más frecuentes TET2 (60%), SRSF2 (50%) y ASXL1 (45%). Existe una asociación entre el tipo de mutaciones y el subtipo de LMMC. RUX1, SETBP1, EZH2 y DNMT3A contribuyen al fenotipo LMMC mielodisplásica (LMMC-MD) mientras que las mutaciones de la vía RAS y JAK2 están asociadas con el subtipo LMMC mieloproliferativa (LMMC-MP). ASXL1 está presente en ambas variantes aunque predomina en la LMMC-MP. Además la adquisición de mutaciones de la vía RAS o anomalías cromosómicas con frecuencia favorece la progresión a Leucemia Mieloide Aguda (LMA), que acontece en un 15 a 30 % de las LMMC. Otras mutaciones, menos frecuentes, relacionadas con transformación a LMA son NPM1 y FLT3.

OBJETIVO

Describir la frecuencia de mutaciones en los pacientes diagnosticados de LMMC en nuestro centro entre enero 2013 y diciembre 2023, que disponen de Secuenciación de Nueva Generación (NGS) para NMP/SMD, y su asociación con el subtipo de LMMC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo que recoge a los pacientes diagnosticados de LMMC en nuestro centro entre enero 2013 y diciembre 2023, en los que se ha realizado NGS de NMP/SMD. Para ello se ha obtenido una base de datos a partir del sistema informático Orion® y el registro de estudios medulares de nuestro Hospital. Se han revisado criterios diagnósticos de LMMC de los pacientes a estudio, el subtipo y subgrupo de LMMC, así como parámetros demográficos, clínicos, analíticos, estudio medular, cariotipo, FISH (BCR::ABL1, JAK2, -7/7q-, -Y, CEP8, p53, 5q-, 5q31, PDGFRA y PDGFRB) y NGS de panel de genes mieloides asociados a NMP/SMD.

RESULTADOS

Se incluyeron 16 pacientes de los cuales el 81.25% (n=13) presentaban el subtipo LMMC-MD. De estos el 100% pertenecían al subgrupo LMMC-1, requiriendo tratamiento el 38.5% (n=5) y con transformación a LMA el 7.7% (n=1). En el subtipo LMMC-MP (n=3), el 66.6% (n=2) correspondían al subgrupo LMMC-2, requirieron tratamiento el 100% y presentaron transformación a LMA el 33.3% (n=1). Las características demográficas, datos clínicos y analíticos de ambos subtipos se recogen en la tabla 1.

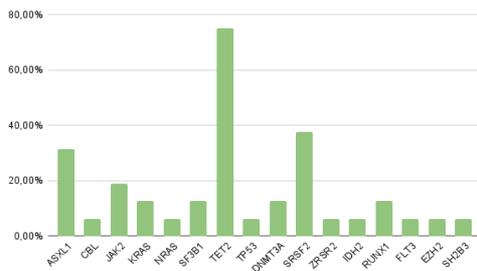


Figura 1. Frecuencia de mutaciones en el total de pacientes.

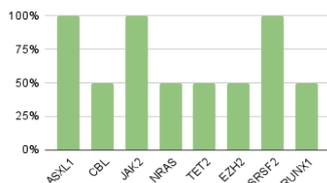


Figura 2. Frecuencia de mutaciones en los pacientes que progresaron a LMA.

		LMMC-MD	LMMC-MP
Sexo	Femenino	61.5%	66.6%
	Masculino	38.5%	33.3%
Edad al diagnóstico (mediana)		69 AÑOS	69 AÑOS
Presencia síntomas		23.1%	33.3%
Esplenomegalia		15.4%	66.6%
HB (mediana)		13,00 g/dL	12,10 g/dL
VCM (mediana)		92,80 fL	89 g/dL
Leucocitos (mediana)		5,60 /mm3	53,90 /mm3
Monocitos (mediana)		1,50 /mm3	6,90 /mm3
Plaquetas (mediana)		147 /mm3	275 /mm3
Blastos en MO (mediana)		3	12
LDH (mediana)		193 UI/L	907 UI/L

Tabla 1. Características demográficas, clínica y datos analíticos en la LMMC-MD y la LMMC-MP. HB: hemoglobina, VCM: volumen corpuscular medio, MO: médula ósea.

Grupo mutacional	Gen	LMMC-MD % (n)	LMMC-MP % (n)
Regulación epigenética	TET2	84,6% (11)	33,3% (1)
	ASXL1	30,8% (4)	33,3% (1)
	DNMT3A	15,4% (2)	0% (0)
	EZH2	0% (0)	33,3% (1)
	IDH2	7,8% (1)	0% (0)
Espliceosoma	SRSF2	38,5% (5)	33,3% (1)
	U2AF1	0% (0)	0% (0)
	SF3B1	15,4% (2)	0% (0)
	ZRSR2	7,8% (1)	0% (0)
	CBL	7,8% (1)	0% (0)
Señalización celular	KRAS	15,4% (2)	0% (0)
	NRAS	0% (0)	33,3% (1)
	JAK2	7,8% (1)	66,6% (2)
Otros	RUNX1	7,8% (1)	33,3% (1)
	SETBP1	0% (0)	0% (0)
	FLT3	7,8% (1)	0% (0)
	TP53	7,8% (1)	0% (0)
	SH2B3	0% (0)	33,3% (1)

Tabla 2. Genes mutados identificados mediante NGS y sus frecuencias. n: número de pacientes.

Se realizó FISH en el 76.9% (n=10) de pacientes del grupo LMMC-MD y en todos los pacientes (n=3) con LMMC-MP, siendo en todos ellos negativo. En cuanto al cariotipo, se llevó a cabo en el 53.8% (n=7) de pacientes con LMMC-MD y en el 66.6% (n=2) con LMMC-MP, obteniéndose solo un resultado anormal en el primer grupo. Las mutaciones más frecuentes en nuestra serie fueron TET2 (75%), SRSF2 (37.5%) y ASXL1 (31.2%) (Figura 1). En la variante LMMC-MD se mantenía este orden de frecuencia, seguidas de DNMT3A (15,4%), SF3B1 (15,4%) y KRAS (15,4%). Un 7,8% presentaban RUNX1 mutado, mientras que no se observaron mutaciones en SETBP1. En el subgrupo LMMC-MP existe una distribución más homogénea siendo la mutación más frecuente JAK2 (66,6%). Los resultados de la NGS se reflejan en la tabla 2. En ambos pacientes que progresaron a LMA se encontraron mutaciones en ASXL1, JAK2 y SRSF2, además en el 50% en CBL, NRAS, TET2, EZH2 y RUNX1. La media de supervivencia fue de 76 meses (mediana de 76 meses). Figura 2.

CONCLUSIONES

- La frecuencia de mutaciones genéticas encontrada en los pacientes con LMMC, se corresponde con la descrita en la literatura, siendo TET2, SRSF2 y ASXL1 las más frecuentes.
- Destacar la ausencia de mutaciones en SETBP1 en la variante LMMC-MD y la baja frecuencia de RUNX1.
- Aunque la mayor frecuencia de la mutación JAK2 en la LMMC-MP observada en nuestro estudio, es acorde a la bibliografía, por la escasa representación de este grupo en nuestra serie, no se pueden establecer conclusiones.
- Los pacientes de nuestro estudio que presentaron transformación a LMA presentaban mutaciones que se han descrito como factores predisponentes para la progresión.

BIBLIOGRAFÍA

- WHO Classification of Haematolymphoid tumors (5th edition).
- Palomo L, Acha P, Solé F. Genetic Aspects of Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms. Cancers (Basel). 2021 Apr 27;13(9):2120. doi: 10.3390/cancers13092120. PMID: 33925681; PMCID: PMC8124412.
- Patnaik MM, Lasho TL. Genomics of myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020 Dec 4;2020(1):450-459. doi: 10.1182/hematology.2020000130. PMID: 33275756; PMCID: PMC7272543.

Póster 07



HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL ALTA IDIOPÁTICA TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: DESCRIBIENDO EL SÍNDROME GAVE-LIKE

Juan Eirís¹, Marina Pérez-Bravo², Nuria Rausell¹, Carla Satorres¹, Marta Villaiba¹, Pedro Chorão¹, Juan Montoro^{1,3}, Pedro Asensi¹, Pablo Granados¹, David Martínez-Campuzano¹, Alberto Louro¹, Marta Henriques⁴, Ana Facal⁵, M^a Consejo Orti-Verdet⁶, Miguel Sanz¹, Javier de la Rubia^{1,3}, Jaime Sanz¹, Aitana Balaguer-Roselló¹

¹Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

²Hospital Arnau de Vilanova, Valencia.

³Universidad Católica de Valencia, Valencia.

⁴Hospital de São João, Porto.

⁵Hospital General Universitario de Castellón, Castellón.

⁶Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia.

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones hemorrágicas tras el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) son frecuentes. Suelen relacionarse con la trombocitopenia moderada-severa previa al injerto o en relación a toxicidad medicamentosa o infecciones.

Nuestro objetivo fue describir la incidencia, características y resultados de los pacientes que desarrollaron hemorragia digestiva alta idiopática (IGIB, por sus siglas en inglés) tras el alo-TPH con profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) basada en ciclofosfamida post-trasplante (PT-Cy) e identificar factores de riesgo relacionados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyó en el análisis a todos los pacientes adultos sometidos a alo-TPH con PT-Cy en nuestro hospital. Los regímenes de profilaxis de EICH incluyeron además micofenolato de mofetilo (MMF) y sirolimus o tacrolimus. Se definió la hemorragia digestiva alta (HDA) como cualquier episodio clínicamente significativo de hematemesis y/o melena, clasificado como grado 2 o superior según los criterios NCI-CTCAE. Las características clínicas, hallazgos gastroscópicos e histológicos, manejo y resultados de los pacientes que desarrollaron una hemorragia gastrointestinal alta fueron analizados retrospectivamente. Los episodios de sangrado se clasificaron como IGIB si no se detectaban otras causas.

RESULTADOS

Un total de 526 pacientes recibieron un alo-TPH con PT-Cy desde enero de 2017 hasta septiembre de 2023. La mayoría de los pacientes recibieron acondicionamiento con titepa, busulfán y fludarabina (TBF) (413, 78%) y profilaxis de EICH con PT-Cy, sirolimus y MMF (481, 91%). La mediana de seguimiento de los pacientes supervivientes fue de 28 meses (3-80). Se identificaron 35 eventos de HDA en 34 pacientes (6.3%). Las causas reconocidas fueron EICH (n=1), enfermedad por citomegalovirus (n=1), enfermedad adenoviral diseminada (n=1) y trombocitopenia severa antes del injerto mieloide (n=4). Se consideró que los pacientes sin causa identificable (n=28) tenían IGIB; sus características clínicas, manejo y resultados se describen en la Tabla 1. Los hallazgos macroscópicos y microscópicos típicos se muestran en la Figura 1.

Los pacientes que desarrollaron IGIB eran mayores (edad mediana de 59 versus 53 años, p = 0.014), y no se detectaron otras diferencias estadísticamente significativas en las características basales de pacientes, donantes y trasplantes. La incidencia acumulada de IGIB fue del 5.3% (intervalo de confianza del 95%, 3.4-7) a los 5 meses, ocurriendo a una mediana de 64 días (rango 23-125) desde el aloHSCT. Todos los pacientes, excepto uno, requirieron hospitalización, y otro falleció debido a IGIB. Todos los pacientes estaban tomando sirolimus en el momento del diagnóstico de IGIB.

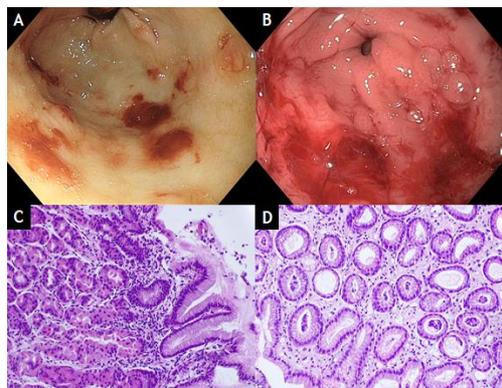


Figura 1: Hallazgos endoscópicos e histológicos más frecuentes al diagnóstico de IGIB. **A, B:** Sangrado difuso observado predominantemente en el antro gástrico; **C:** Infiltrado inflamatorio leve con predominio de linfocitos y edema de la lámina propia (x20, H-E). **D:** Mucosa antral normal (x10, H-E).

	IGIB (n=28)	No IGIB (n=498)	P
Edad, mediana (rango)	59 (30-69)	53 (15-72)	0.014
Sexo, n (%)			
Varón	21 (75)	297 (60)	0.11
HCT-CI, mediana (rango)	3 (0-7)	2 (0-9)	0.78
Antecedentes médicos relacionados, n (%)			
Diabetes mellitus	4 (14)	28 (6)	0.082
Dislipemia	5 (18)	56 (11)	0.355
Tabaquismo	12 (43)	168 (34)	0.315
Abuso de alcohol	3 (11)	18 (4)	0.094
Enfermedad hepática	2 (7)	46 (9)	1
Úlcera péptica	0 (0)	3 (1)	1
Enfermedad, n (%)			0.32
Leucemia mieloblástica aguda	12 (43)	236 (47)	
Leucemia linfoblástica aguda	4 (14)	81 (16)	
Síndrome mielodisplásico y LMMC	7 (25)	55 (11)	
Neoplasias mieloproliferativa crónica	2 (7)	25 (5)	
Neoplasia linfoproliferativa crónica	2 (7)	82 (16)	
Aplasia medular	1 (4)	16 (3)	
Otros	0 (0)	3 (1)	
Donante, n (%)			
Haplodérmico	9 (32)	144 (29)	0.91
Familiar HLA-identico	10 (36)	175 (35)	
Donante no emparentado HLA-identico	9 (32)	179 (36)	
Régimen de acondicionamiento, n (%)			
TBF	25 (89)	386 (78)	0.73
BU-FLU	0 (0)	52 (10)	
TBI-FLU	0 (0)	22 (4)	
Con FLAG-IDA	0 (0)	9 (2)	
Otros	3 (11)	20 (5)	
Intensidad del acondicionamiento, n (%)			
Intensidad reducida (RIC)	18 (64)	303 (61)	0.843
Mieloablatoivo (MAC)	10 (36)	194 (39)	
Profilaxis de EICH, n (%)			
PT-CY + MMF + sirolimus	28 (100)	453 (91)	0.15
PT-CY + MMF + tacrolimus	0 (0)	45 (9)	
Injerto, mediana (rango)			
Días a injerto mieloide >1x10 ⁹ /L	19 (13-47)	17 (6-57)	0.23
Días a injerto plaquetar >20 x10 ⁹ /L	39 (14-263)	29 (6-248)	0.11
Días hasta episodio de IGIB, mediana (rango)	64 (30-125)		
Datos analíticos			
Descenso de Hb (g/dL), mediana (rango)	2.3 (0.2-4.4)		
Cifra plaquetar (x10 ⁹ /L), mediana (rango)	17.5 (3-86)		
Urea (mg/dL), mediana (rango)	36.5 (11-83)		
Proteína C reactiva (mg/L), mediana (rango)	21 (2.8-250)		
Coagulopatía, n (%)	0 (0)		
Sobredosificación de sirolimus (últimas 2 semanas), n (%)	9 (35)		
Manejo durante la hospitalización			
Días de hospitalización, mediana (rango)	12 (0-51)		
Transfusiones de hemáties, mediana (rango)	10.5 (2-54)		
Transfusiones de plaquetas, mediana (rango)	8.5 (0-87)		
Transfusiones de plasma, mediana (rango)	0 (0-6)		
Inicio de nutrición parenteral total (NPT), n (%)	15 (58)		
Días de NPT si fue iniciada, mediana (rango)	10 (5-26)		
Ingreso en UCI, n (%)	3 (12)		
Retirada de sirolimus, n (%)	17 (65)		
Evolución			
Resangrado, n (%)	10 (38)		
Pacientes con sirolimus en el resangrado, n (%)	8 (80)		
Muertes por sangrado, n (%)	1 (3)		

Tabla 1: Características basales de los pacientes con IGIB. Los valores de p estadísticamente significativos o cercanos a la significación estadística se resaltan en negra.

No se observaron diferencias en la supervivencia global a los 2 años (65% versus 69%, p=0.3), la mortalidad relacionada con el trasplante al año (15% versus 13%, p=0.9) y la supervivencia libre de enfermedad al año (64% versus 81%, p=0.2) al comparar pacientes con IGIB y sin IGIB.

Los factores de riesgo para el desarrollo de IGIB fueron la edad ≥ 60 años (p=0.013), historia de abuso de alcohol (p=0.014), diagnóstico de mielofibrosis o leucemia mielomonocítica crónica (LMMC; p=0.003) y estadio avanzado de la enfermedad (p=0.017).

CONCLUSIÓN

La IGIB es una complicación grave pero raramente fatal tras el alo-TPH. Existe escasa información disponible en la literatura a este respecto, especialmente con una profilaxis de EICH basada en PT-Cy con sirolimus y MMF. Su patogénesis puede ser multifactorial, con características específicas del paciente y la enfermedad, daño relacionado con la quimioterapia y efectos antiangiogénicos de inhibidores de mTOR como posibles causas. Por sus semejanzas clínicas y macroscópicas con la ectasia vascular gástrica antral (GAVE por sus siglas en inglés), proponemos denominarla "síndrome GAVE-like". Adoptar un enfoque conservador su manejo parece seguro, aunque necesitamos más evidencia al respecto para establecer conclusiones definitivas.

Póster 08

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE SANGRÍAS FRENTE ERITROAFÉRESIS EN EL DESCENSO DE FERRITINA E IST EN PACIENTES CON MUTACIONES RELACIONADAS CON LA HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

Víctor Blasco Ibáñez, Núria Claros Barrachina, Katuscia Buelvas de la Ossa, María Mas Esteve, Lisseth Torres Macías, Alejandro Freixes García, Clara Espinosa Arandis, Anna Ferrer Rodrigo, Lola Beltrán Archilés, Carolina Cañigral Ortiz, Manuel Fernández-Delgado Momparler, Diana Margarita Trejos Carvajal, Juana Clavel Pia, Adriana Gascón Buj, Luis Serrano Picazo, Carmen Freiría Alberte, Ana Facal Malvar, Raimundo García Boyero. Hospital General de Castellón.



Introducción

Las mutaciones relacionadas con la hemocromatosis predisponen a la sobrecarga férrica. Actualmente, el tratamiento estándar de la misma continúa siendo la flebotomía. No obstante, es cierto que en pacientes con alta sobrecarga férrica pueden ser necesarias decenas de intervenciones para alcanzar valores óptimos de ferritina. Con el surgimiento de la eritroaféresis se abre la puerta a una alternativa terapéutica que puede eliminar hasta tres veces más hemáties por procedimiento, proporcionando un beneficio clínico y, probablemente, económico a largo plazo.

Objetivos

Comparar la efectividad de las flebotomías y la eritroaféresis en el descenso de la sobrecarga férrica (medida con valores de ferritina e índice de saturación de transferrina (IST)) en pacientes con mutaciones relacionadas con la hemocromatosis hereditaria. Describir las características clínico-biológicas de los pacientes y analizar si existen diferencias en la incidencia de efectos adversos entre ambas técnicas.

Material y métodos

Se seleccionaron los pacientes con mutaciones relacionadas con hemocromatosis hereditaria que hubieran recibido tratamiento con flebotomías y que hubieran alternado posteriormente a eritroaféresis entre 2022 y 2023 en el Hospital General de Castellón. Se registraron los valores de ferritina (en ng/mL) e IST, previos y posteriores a cada etapa del tratamiento (Tabla 1). Para los cálculos estadísticos requeridos, se utilizó el software RStudio®. También se describió la sobrecarga férrica hepática medida por resonancia magnética, la presencia de otros factores de riesgo para sobrecarga férrica y la incidencia de efectos adversos con ambas técnicas (Tabla 2).

Nº paciente	IST/Ferritina pre-flebotomías	Nº flebotomías	IST/Ferritina post-flebotomías	IST/Ferritina pre-aféresis	Nº aféresis	IST/Ferritina post-aféresis
1	61% 1153 ng/mL	10	60% 1317 ng/mL	60% 1317 ng/mL	10	23% 165 ng/mL
2	74% 1390 ng/mL	4	53% 1333 ng/mL	53% 1333 ng/mL	5	56% 818 ng/mL
3	89% 565 ng/mL	18	46% 41 ng/mL	83% 173 ng/mL	2	36% 28 ng/mL
4	86% 1204 ng/mL	7	32% 33 ng/mL	83% 182 ng/mL	2	50% 37 ng/mL
5	69% 844 ng/mL	5	51% 720 ng/mL	51% 720 ng/mL	3	34% 386 ng/mL
6	80% 1740 ng/mL	3	75% 1953 ng/mL	80% 1906 ng/mL	4	81% 1569 ng/mL
7	46% 552 ng/mL	4	30% 260 ng/mL	54% 643 ng/mL	1	37% 246 ng/mL
8	60% 868 ng/mL	7	28% 799 ng/mL	28% 799 ng/mL	3	25% 408 ng/mL
9	74% 135 ng/mL	21	47% 167 ng/mL	47% 167 ng/mL	1	27% 41 ng/mL

Tabla 1. Valores de sobrecarga férrica en relación a los procedimientos.

Resultados

La muestra total se compone de 9 pacientes sometidos a eritroaféresis por sobrecarga férrica en relación con mutaciones relacionadas con la hemocromatosis (6 homocigotos C282Y, 1 homocigoto H63D, 1 heterocigoto H63D y 1 heterocigoto C282Y). 6 son hombres y 3 mujeres. La edad media es de 63.2 años. El resto de las características de los pacientes se recogen en la Tabla 1. La ferritina y el IST medios previo al inicio de las sangrías fue de 939 ng/mL y 71%. Los pacientes se realizaron una mediana de 7 sangrías. Tras las mismas, la ferritina y el IST medios fueron de 735.9 ng/mL y 46.9%. La reducción media de la ferritina fue de 203.11 ng/mL (IC al 95% -124.87 – 531.09; p=0.19). El descenso medio del IST fue de 24.11% (IC al 95% 10.98 – 37.24; p=0.003). La ferritina y el IST medios antes del inicio de las aféresis fue de 804.4 ng/mL y 59.9%. Los pacientes se realizaron una mediana de 3 aféresis. La mediana de la ferritina tras las aféresis fue de 246 ng/mL y el IST medio fue del 41%. La reducción mediana de la ferritina fue de 393.56 ng/mL (p=0.009). El descenso medio del IST fue de 18.89% (IC al 95% 5.43 – 32.35; p=0.01) (Tabla 2). En cuanto a los efectos adversos 3 de los 9 pacientes presentaron presíncoopes durante las sangrías, mientras que ninguno de ellos lo presentó durante las aféresis (p=0.21).

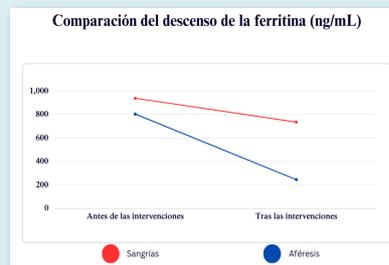


Gráfico 1. Valor medio de ferritina antes y después de las intervenciones.

Nº paciente	Edad	Mutación	Causas secundarias de sobrecarga	Sobrecarga férrica en RM hepática
1	56	Homocigoto C282Y	Dislipemia, fumador	Alta (>79 umol Fe/g)
2	54	Heterocigoto H63D	Esteatohepatitis no alcohólica	Alta (>79 umol Fe/g)
3	70	Homocigoto C282Y	Dislipemia	Leve-ausencia (20-39 umol Fe/g)
4	57	Homocigoto C282Y	DM2, HTA, esteatosis hepática	Ausencia
5	69	Homocigoto C282Y	HTA, dislipemia, esteatosis hepática	No disponible
6	71	Homocigoto C282Y	No	Alta (>79 umol Fe/g)
7	77	Heterocigoto C282Y	HTA	No disponible
8	72	Homocigoto H63D	No	Alta (>79 umol Fe/g)
9	43	Homocigoto C282Y	No	No disponible

Tabla 2. Características de los pacientes.

Conclusiones

En nuestro estudio, la eritroaféresis consigue un descenso significativo de los valores de ferritina, al contrario de lo que ocurre con las sangrías, precisando además de un menor número de procedimientos. Esto concuerda con los datos de la literatura actual, que muestra que se necesitan hasta 30 sangrías de media para alcanzar valores seguros de ferritina, mientras que solo se necesitan unas 10 aféresis para alcanzarlos (1,2). En cuanto a los efectos secundarios, se observó una menor incidencia, aunque no estadísticamente significativa, con las aféresis. Se precisan estudios prospectivos controlados con mayor número muestral para confirmar nuestros resultados.

Bibliografía:

- Rombout-Sestrienkova E, van Noord PAH, van Deursen CTBM, Sybesma BJPH, Nillesse Meertens AEL, Koek GH. Therapeutic erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of hereditary hemochromatosis - A pilot study. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2007 Jun
- Rombout-Sestrienkova E, Nieman FHM, Essers BAB, Van Noord PAH, Janssen MCH, Van Deursen CTBM, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial. *Transfusion* [Internet]. 2012

Póster 09

HISTOPLASMOSIS DISEMINADA EN PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO: A PROPÓSITO DE UN CASO



Autores: Pérez Serrano, Sergio¹; Cortés Ortega, Omara¹; Ortiz Salvador, Pedro¹; Gonzalez Gutierrez, Laura¹; Marco Buades, Josefa¹; García Feria, Ana¹; Ribas García, Paz¹; Fernández Llavador, M^a José¹; Panero Ruiz, Miriam¹; Fernández Zarzoso, Miguel¹; Donato Martín, Eva¹; Cejalvo Andújar, M^a José¹; Juan Marco, M^a Luz¹; Tolosa Muñoz, Alejandra¹; Tejada Chaves, Christian¹; Sayas Lloris, M^a José¹

¹ Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia

INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis constituye una micosis endémica común que suele cursar de manera asintomática sin generar repercusiones de importancia, pero que en ocasiones es posible que progrese a una enfermedad grave.

Su microorganismo causal, *Histoplasma capsulatum*, se encuentra particularmente distribuido en América del Norte y Centroamérica. Constituye un hongo dimórfico térmico, con crecimiento filamentosos en su estado saprófito en el suelo, y con crecimiento levaduriforme a 37 °C al parasitar a humanos o animales.

Su diseminación se ve favorecida tanto por factores extrínsecos como intrínsecos del paciente, siendo de especial importancia la inmunodepresión. El diagnóstico de este tipo de histoplasmosis requiere de un alto índice de sospecha, reconociendo las formas más habituales de presentación así como las pruebas complementarias necesarias para establecer un diagnóstico concreto, y así poder seleccionar la estrategia terapéutica adecuada.

CASO CLÍNICO

Varón de 65 años con antecedentes personales de un trasplante renal en noviembre de 2022, diabetes mellitus tipo 2 tratada con antidiabéticos orales de más de 20 años de evolución, un bypass gástrico en 2014, una sepsis de origen urinario con necesidad de hospitalización en Medicina Intensiva en 2018, y un síndrome apnea-hipoapnea del sueño con necesidad de utilización de CPAP nocturna. En tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo renal con tacrolimus (2 mg/8h), everolimus (2.5 mg/12h) y prednisona (5 mg/24h).

Tras 11 meses desde su trasplante, acude a Urgencias debido a fiebre e hipotensión junto a parámetros analíticos en los que se objetiva neutropenia (1000/mm³) junto a un deterioro de la función renal (Creatinina 2.35 mg/dL) y un aumento de proteína C reactiva de 60 mg/L, por lo que se establece como plan el ingreso en el servicio de Nefrología para manejo estrecho.

En las pruebas complementarias, tan solo destaca un hallazgo en la tinción de Gram en orina compatible con *Corynebacterium* con el resto de microbiología negativa, del mismo modo que la radiografía torácica, la cual no albergaba datos de interés significativo.

Se comenzó así tratamiento antibiótico según protocolo de neutropenia febril con piperacilina-tazobactam ajustado a dosis de insuficiencia renal (4 gr y 500 mg, respectivamente/8h), desescalándose posteriormente a ceftriaxona (2 gr/24h) tras observar el antibiograma de cultivo urinario.

Sin embargo, el paciente mantenía el estado febril (38.5 °C) junto a una inestabilidad hemodinámica, por lo que se decide reintroducir a los dos días piperacilina-tazobactam de nuevo, suspendiéndose previamente la cefalosporina.

Con ello, en las continuas analíticas se comienza a objetivar un empeoramiento de citopenias en el hemograma, por lo que se valora la posibilidad de que el antibiótico empleado esté provocando como efecto adverso dicho resultado, y se acuerda modificar a ceftazidima-avibactam (1.25 g y 500mg, respectivamente/8h) tras estudiar las resistencias en los cultivos solicitados días previos.

Debido a la afectación de las líneas celulares en el hemograma, se solicita valoración por parte de Hematología, que tras no objetivar alteraciones analíticas que justifiquen las citopenias, amplían estudio con aspirado de médula ósea.

Aspirado medular con grumo normocelular con presencia de las series hematopoyéticas representadas en todos los estadios madurativos, observándose varias zonas de la muestra con blastoconidias intracelulares de 2-4 µm localizadas en el citoplasma de las células del sistema inmune, como macrófagos (figura 1) y neutrófilos (figura 2), por lo que se comienza tratamiento con anfotericina B a dosis de 4mg/kg de peso/día. Se mantiene dicho tratamiento debido a que a los días se produce la confirmación microbiológica mediante la presencia de ADN/ARN de *Histoplasma capsulatum* en la muestra cultivada.

Con el inicio de la terapia antimicrobiana definida anteriormente, el paciente experimentó una mejoría significativa, manteniéndose en situación de apirexia, hemodinámicamente en rango y restableciendo el filtrado glomerular. Tras completar los 14 días prefijados para este tratamiento antifúngico, se sustituyó por itraconazol 200 mg/12h como terapia de mantenimiento, la cual se valora continuar de forma indefinida en el momento actual por ser paciente inmunodeprimido crónico.

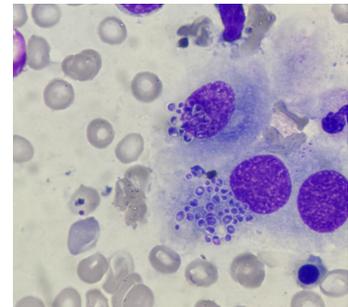


Figura 1. *Histoplasma capsulatum* en macrófago

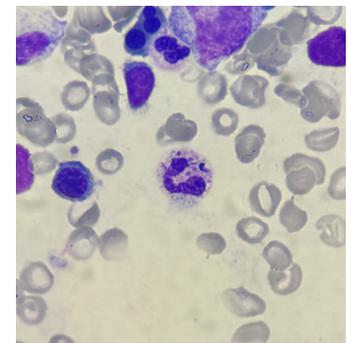


Figura 2. *Histoplasma capsulatum* en neutrófilo

CONCLUSIONES

La mayor parte de las histoplasmosis cursan de manera asintomática y autolimitada. Sin embargo, en algunos individuos puede llegar a producirse una enfermedad diseminada.

Debido a ello, el diagnóstico de este tipo de patología debería ser sospechado en pacientes inmunodeprimidos o con inmunosupresión crónica.

El tratamiento está indicado en aquellos pacientes con histoplasmosis diseminada, basándose en la administración de anfotericina B junto a un azol, particularmente usado el itraconazol.

La duración total del tratamiento debería ser de al menos un año y se debería plantear un tratamiento a largo plazo, incluso de por vida, para quienes tienen riesgo de recaída de histoplasmosis porque su inmunosupresión no se puede revertir.

1. AzarMM,HageCA.LaboratoryDiagnosticsforHistoplasmosis.JClin Microbiol 2017; 55:1612.

2. AssiM,MartinS,WheatLJ,etal.Histoplasmosisafte solidorgan transplant. Clin Infect Dis 2013; 57:1542.

3. KauffmanCA.Treatmentofthemidwesternendemicmycoses, histoplasmosis and blastomycosis. Curr Fungal Infect Rep 2017; 11:67.

Póster 10

Síndrome nefrótico por amiloidosis AA asociado a Linfoma de Hodgkin

Ana Saus ¹, Liria Terrádez ², Isidro Torregrosa³, Anabel Teruel¹, Blanca Ferrer¹, Alfonso Ortiz¹ y María José Terol¹

¹ Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario Valencia
² Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario Valencia
³ Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario de Valencia



Introducción

- El síndrome nefrótico en el linfoma de Hodgkin es una manifestación rara <1%. El tipo histológico de afectación renal más frecuentemente descrita es la glomerulonefritis por cambios mínimos
- La amiloidosis AA se asocia a procesos inflamatorios como enfermedades autoinmunes e infecciones crónicas, puede presentarse de forma localizada y sistémica en pacientes con enfermedades neoplásicas

Caso Clínico

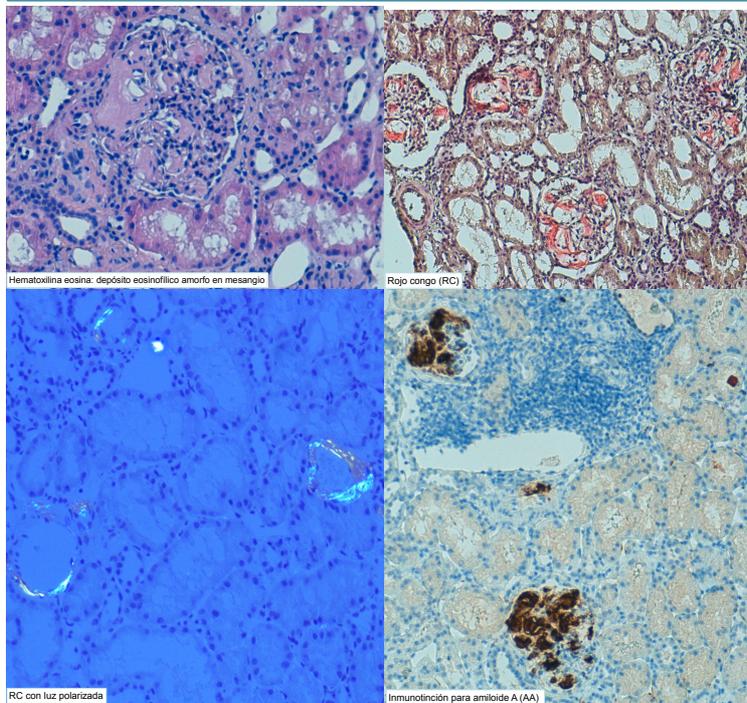
Varón de 24 años, sin antecedentes médicos de interés que consulta ante aumento de edemas en MMII con ortopnea de 4-5 días de evolución. Pérdida ponderal no cualificada, no fiebre ni sudoración nocturna

En TAC se describe gran masa mediastínica 181x152mm que asocia masas adenopáticas adyacentes de 28x28mm, 35x35mm y 37x27mm. Derrame pleural bilateral y leve derrame pericardio

Exploraciones complementarias

- Analítica sanguínea:
 - BQ: Cr 0,53m/dL, LDH 180 U/L, Alb 1,9 mg/dL
 - GOT/GPT en rango, GGT 127 U/L, FFAA 295U/L, VSG 75mm
 - Hemograma: Leucocitos 16,7 x10⁹L (PMN 87%, Linfocitos 7%), Hb 11,1g/dL, plaquetas 539x10⁹L
 - Serología normal. CV VEB: indetectable
 - AP Biopsia de masa mediastínica: Linfoma Hodgkin EN grado I
 - PET TAC: Masa mediastínica de contenido heterogéneo nodular hipermetabólico compatible con malignidad. Adenopatías mediastínicas e hiliares izquierdas
 - Ecocardiografía: derrame pericárdico moderado 13mm sin signos de compresión
- Ante hipoalbuminemia se solicita:
- Proteínas en orina de 24h: 10,47g/24h
 - Proteinograma en suero y orina: negativo
 - Autoinmunidad incluyendo factor reumatoide negativo
 - Proteína amiloide A sérica 84,87mg/dL

Biopsia renal



Diagnóstico: Amiloidosis AA secundaria a Linfoma Hodgkin EN IIB-X
Tratamiento: ABVD x 6 ciclos

Evolución: Actualmente el paciente ha recibido 4 ciclos de ABVD, presenta RMC en PET TAC interim pero persiste proteinuria en rango nefrótico y VSG elevada

Conclusiones

- En procesos linfoproliferativos con amiloidosis asociada se describe con mayor frecuencia amiloidosis AL siendo el subtipo AA infrecuente
- La asociación de amiloidosis AA con Linfoma de Hodgkin es extraordinariamente rara con sólo algunos pocos casos descritos en la literatura
- La remisión del linfoma generalmente se asocia a la remisión clínica de la amiloidosis

Póster 11

MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRATADOS CON TRIPLETE VS CUATRIPILETE EN EL HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN

Torres Macías L; Freiria Alberte C; Buelvas de la Ossa K, Gascón Buj A; Mas Esteve M; Claros Barrachina N; Serrano Picazo L; Clavel Pia J; Facal Malvar A; Fernández-Delgado Mompalmer M; Trejos Carvajal M; Cañigral Ortiz C; Freixes García A; Espinosa Arandis C; Ferrer Rodrigo A; Beltrán Archiles D, Blasco Ibañez B; García Boyero R
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón.



Introducción y Objetivos

El tratamiento de inducción del mieloma múltiple (MM) en pacientes candidatos a trasplante autólogo (TAPH) ha sufrido cambios en los últimos años. Desde 2022, el Sistema Nacional de Salud (SNS) financia la utilización, en primera línea, del cuatriplete D-VTd con Daratumumab, Bortezomib, Talidomida y Dexametasona, reemplazando así al triplete VTD/VRd (Bortezomib, Talidomida y Dexametasona/Bortezomib, Lenalidomida y Dexametasona) debido al beneficio en cuanto a tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión. No obstante, la adición de daratumumab al tratamiento estándar se ha asociado a una mayor tasa de neutropenia e infecciones, así como a un menor rendimiento en la recolección de células progenitoras hematopoyéticas (CPSP) y una mayor necesidad de uso de plerixafor, sin repercusión en la recuperación hemoperiférica post-TAPH.

El objetivo de este trabajo es analizar los datos de movilización y recolección de CPSP, así como la recuperación hemoperiférica post-TAPH en pacientes diagnosticados de MM en nuestro centro entre 2019 y 2023, comparando los datos en los diferentes esquemas de tratamiento empleados (triplete VTD/VRd) vs cuatriplete (D-VTd/D-VRd).

Metodología

Se realizó un estudio retrospectivo observacional incluyendo los 53 pacientes diagnosticados de MM que fueron sometidos a TAPH en nuestro centro entre enero de 2019 y diciembre de 2023. Treinta y nueve pacientes recibieron, previamente a la aféresis, inducción con triplete entre 2019 y 2022: 6 ciclos si VTD o 4 ciclos en caso de VRd, KRd (Carfilzomib, Lenalidomida y Dexametasona) y VCD (Bortezomib, Ciclofosfamida y Dexametasona). Los 14 pacientes restantes fueron tratados, previamente a la recolección de CPSP, con 3-4 ciclos de cuatriplete, entre 2022 y 2023. Se indicó realización de doble TAPH en tándem a aquellos pacientes con alteraciones citogenéticas de alto riesgo, según el Sistema Internacional de Estadificación Revisado (ISS-R): del (17p) y/o t(4:14) y/o t(14;16).

Nuestro objetivo de recolección fue de 2×10^6 CD34+/kg, para lo que se empleó un esquema de movilización en basal, según el protocolo interno del centro, con G-CSF a dosis de 10 μ g/kg/día. En pacientes menores de 60 años, o con indicación de tándem se aumentó el rendimiento objetivo a 4×10^6 CD34+/kg, utilizando altas dosis de G-CSF 20 μ g/kg/día, eligiendo también esta dosis en aquellos casos con factores predictores de mala movilización (lenalidomida, daratumumab y edad avanzada). Se añadió plerixafor a dosis de 0,24 mg/kg al 4º día a aquellos pacientes que presentaban un recuento de células CD34+ en sangre periférica $<10/\mu$ L o $<20/\mu$ L dependiendo de si el objetivo era 2×10^6 CD34+/kg o 4×10^6 CD34+/kg, respectivamente.

La recolección de CPSP se realizó mediante separador Spectra Optia® utilizando acceso venoso periférico o central, de forma individualizada.

Analizamos, en ambos grupos: los datos relativos al esquema de movilización, utilización de plerixafor, rendimiento de la recolección de CPSP y recuperación hemoperiférica post-TAPH. Se definió la recuperación hemoperiférica como el 1º día con un recuento absoluto ≥ 1.000 neutrófilos, desde el día 0. Los datos se recopilaron a través del programa Orion Clinic® versión13, y para su análisis se empleó Microsoft Excel® versión 16.54.

Resultados

Entre enero 2019 y diciembre de 2023 se sometieron a trasplante en nuestro centro 53 pacientes con MM, con las características observadas en las gráficas 1 y 2. De ellos, 39 (73,58%) recibieron un triplete como esquema de inducción, siendo el esquema más empleado VTD; 14 pacientes (26,42%) recibieron un cuatriplete, siendo D-VRd el más frecuente.

En el primer grupo, 3 pacientes tenían indicación de tándem, realizándose finalmente solo en 2 de ellos; en el segundo, el tándem se realizó en los 2 pacientes con indicación.

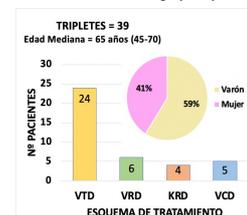
En el grupo con triplete, se utilizó dosis estándar de G-CSF en el 59%, mientras que el 92,85% de pacientes tratados con cuatriplete recibieron G-CSF a dosis altas para la movilización.

Los niveles de células CD34+ pre-aféresis en el día 4 fueron más bajos en el grupo del cuatriplete, reflejando así una mayor necesidad de uso de plerixafor (57,14%) en estos pacientes, independientemente del rendimiento objetivo inicial.

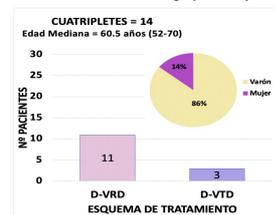
El rendimiento obtenido de CPSP (CD34+) fue superior en el grupo del cuatriplete con una mediana de 5×10^6 /kg frente a los 4.7×10^6 /kg alcanzados en el grupo del triplete.

No se detectaron diferencias en el número de días de aféresis, con una mediana de 2 días en ambos grupos. Asimismo, la recuperación hemoperiférica se produjo en el día +12 (mediana) en ambas cohortes.

Gráfica 1. Características grupo triplete



Gráfica 2. Características grupo cuatriplete



Esquema movilizador n (%)	Triplete (VTD/VRd) (39; 73,58%)	Cuatriplete (D-VRd/D-VTD) (14; 26,42%)
G-CSF dosis estándar	23 (59%)	1 (7,2%)
G-CSF dosis altas	16 (41%)	13 (92,85%)
Pre-CD34/ μ L en día 4, mediana (rango)	25,5 (1,8 - 140)	14,3 (1 - 61,1)
Uso de plerixafor n (%)	17 (43,6%)	8 (57,1%)
Días de aféresis, mediana (rango)	2 (1 - 4)	2 (1 - 4)
Rendimiento CD34+/kg de peso obtenido, mediana (rango)	4.7×10^6 (1,9 - 13.2×10^6)	5×10^6 (1,9 - 9.5×10^6)
CPSP (CD34+/kg) infundidos (mediana)	3.1×10^6 (1,9 - 6.9×10^6)	2.8×10^6 (1,9 - 5.2×10^6)
Nº pacientes con tándem realizado / total con indicación	2/3	2/2
Recuperación hemoperiférica en días desde infusión, mediana (rango)	12 (9 - 12)	12 (6 - 12)

Tabla 1. Datos de movilización, recolección y recuperación hemoperiférica

Conclusiones

- Si bien las limitaciones de este estudio, debidas a la heterogeneidad en el tamaño muestral de cada grupo y el carácter retrospectivo del mismo, no permiten determinar el impacto real del cuatriplete en la recolección de pacientes con MM, en nuestro centro no detectamos diferencias clínicamente significativas en los objetivos perseguidos en cuanto al rendimiento de CPSP obtenidos en ambos grupos ni en la recuperación hemoperiférica post-TAPH.
- En el grupo de cuatriplete, observamos un incremento en el uso de dosis altas de G-CSF y plerixafor, independientemente del objetivo de la recolección.

Bibliografía

- Chhabra S et al. Stem Cell Mobilization Yields with Daratumumab and Lenalidomide Containing Quadriplet Induction Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Findings from the MASTER and GRIFFIN Trials. *Transplant Cell Ther.* 2023 Mar;29(3):174.e1-174.e10.
- Recolección de células progenitoras hematopoyéticas. Protocolo Interno del Servicio de Hematología del HGUJCS. 2020 Nov.
- Moreau P et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019 Jul 6;394(10192):29-38.
- Sonneveld P et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2023 Dec.

Póster 12

TRATAMIENTO DEL MM REFRACTARIO O EN RECAÍDA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO CON EL USO DE ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS

Autores: Cristina Soler, Marcos Rivada, Sonia Martí, Júlia Morell, Mireia Micó, Paula Rodríguez, Ignacio Arroyo, Alfonso Ortiz, Ana Saus, Anabel Teruel.

Centro: Hospital Clínico Universitario de Valencia.



Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia caracterizada por de la proliferación clonal en la médula ósea de células plasmáticas que producen un Componente Monoclonal (CM) en suero y/o orina.

El pronóstico de paciente con MM ha mejorado gracias a las combinaciones de tripletes y cuádrupletes como primera línea de tratamiento. Sin embargo, los pacientes en recaída o refractarios mantienen un pronóstico adverso y su tratamiento continúa siendo un reto.

Se aporta la experiencia en nuestro centro con el uso de los fármacos biespecíficos Talquetamab y Teclistamab.

Material y métodos

Pacientes adultos con diagnóstico de MM, refractarios o en recaída a dos o más líneas de tratamiento y que han recibido previamente un inhibidor del proteosoma (IP), un inmunomodulador (IMiD) y un anticuerpo monoclonal anti CD38 (AcM). Se recogieron las características clínicas del paciente y de la enfermedad, las líneas previas recibidas así como las toxicidades derivadas del tratamiento con agentes biespecíficos.

Resultados

Se incluye un total de siete pacientes tratados con anticuerpos biespecíficos (Talquetamab y/o Teclistamab). La reacción adversa más frecuente fue el Síndrome de Liberación de Citocinas (CRS), presente en cinco paciente. Sólo un paciente presenta CRS en grado ≥ 2 y precisa una dosis única de Tocilizumab (8mg/kg), el resto de CRS se ha manejado con tratamiento sintomático. Un paciente presentó neurotoxicidad (ICANS) grado 2 precisando tratamiento con corticoides (dexametasona 10mg/6h) y tratamiento antiépiléptico profiláctico.

Dos pacientes presentaron complicaciones infecciosas: un paciente ingresa por bacteriemia por Salmonella y un paciente fallece por fracaso multiorgánico (FMO) secundario a infección por Herpes Zóster diseminado. Otras toxicidades se han presentado de forma tardía (véase *tabla 1*).

Todos los pacientes alcanzaron Respuesta Completa (RC) a los 3 meses del tratamiento, excepto un paciente que fue refractario a Teclistamab. El seguimiento medio actual es de 8 meses (rango 8-14).

Características (n=7)	Datos
Edad en años, mediana (rango)	63 (43-75)
Sexo mujer, n (%)	3 (50%)
Líneas previas, mediana (rango)	4 (3-6)
Talquetamab (n)	4
Teclistamab (n)	3
Reacciones adversas	
CRS, n (%)	5 (71,43%)
ICANS, n (%)	1 (14,28%)
Infección, n (%)	2 (28,6%)
Otras (n)	Cutánea (2), hepática (1), disgeusia (1), disfagia (1)
Abreviaturas. ICANS: Neurotoxicidad. CRS: Síndrome de Liberación de Citocinas.	

Conclusión

Los anticuerpos biespecíficos son moléculas que reconocen un antígeno expresado en la superficie de la célula tumoral y un antígeno de la célula inmune dando lugar a la proliferación de las células T efectoras y ocasionando la lisis tumoral. Teclistamab es el primer AcM biespecífico frente a BCMA aprobado por la FDA y la EMA. Talquetamab es un AcM biespecífico frente al receptor acoplado a proteínas G de la familia C, grupo 5 y miembro D (GPC5D).

Los AcM biespecíficos emergen como una alternativa eficaz a la terapia CART para los pacientes refractarios a líneas previas ya que ofrecen respuestas profundas y duraderas con un perfil de toxicidad aceptable. Además, destaca una menor incidencia de eventos adversos graves como CRS o ICANS y tiene la ventaja de que no es necesaria su administración en centros acreditados.

Póster 13



LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO VARIANTE BLASTOIDE: SIMULANDO LEUCEMIA AGUDA

Ana Belén Gálvez Ruiz¹, Brais Lamas Rodríguez¹, Clara Sopena Pell-Ilderton¹, Marta Santiago Balsera¹, María Dolores Linares Latorre¹, Irene Luna del Valle¹, Ana Isabel Vicente Sánchez¹, Beatriz Martín Herreros², Lourdes Cordon Gallego², Amparo Sempere Talens^{1,2}, María Leonor Senent Peris^{1,2}, Samuel Romero Domínguez¹, Rafael Andreu Lapiedra¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe
²Grupo de investigación en Hematología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe

INTRODUCCIÓN

El linfoma de células del manto (LCM) supone un 3-10% de los linfomas no Hodgkin y se caracteriza por presentar en >95% de los casos la translocación t(11:14)(q13;q32), que condiciona sobreexpresión de *ciclina D1/PRAD1*. Se han descrito, al menos, cuatro variantes histológicas: de célula pequeña, difusa, blastoide y pleomórfica. Las dos primeras pertenecen al subgrupo «clásico» y las dos últimas, con un mayor índice proliferativo y peor pronóstico, al subgrupo «blástico». Concretamente, el LCM-variente blástica se caracteriza por una presentación con hiperleucocitosis, síndrome de lisis tumoral (SLT) y morfología blástica en sangre periférica; por lo que, en ocasiones, puede confundirse con una leucemia aguda. El estudio inmunofenotípico mediante citometría de flujo (CF) es fundamental para el diagnóstico diferencial de esta variante de LCM respecto a la leucemia aguda linfoblástica (LLA), la leucemia prolinfocítica B y la fase leucémica de un linfoma de células grandes.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un varón de 92 años que acudió al servicio de Urgencias por astenia incapacitante que le impedía caminar y que había progresado rápidamente en las últimas 3 semanas sin otra clínica asociada. Como antecedentes de interés, el paciente padecía de fibrilación auricular y acalasia. La exploración física era anodina.

En la analítica de sangre, presentaba 197.000 leucocitos/ μ L, hemoglobina de 9,6 g/dL y 76.000 plaquetas/ μ L; así como fracaso renal agudo (creatinina de 1,94 mg/dL, filtrado glomerular de 29 ml/min/1,73m² y urea de 104 mg/dL), LDH de 5.700 U/L, ácido úrico de 12 mg/dL y potasemia de 6,2 mEq/L. En el frotis de sangre periférica, se observaba un 90% de blastos de gran tamaño, con varios nucleolos prominentes y citoplasma agranular (figura 1). En espera del resultado del inmunofenotipo, dada la situación de elevado riesgo y el SLT, se inició tratamiento urgente con hidroxurea y metilprednisolona a altas dosis asociado a hidratación y rasburicasa hasta disponer del diagnóstico definitivo. El estudio inmunofenotípico mediante CF se realizó en sangre periférica: un 92% de la celularidad nucleada total correspondía a células linfoides B de inmunofenotipo maduro atípico con expresión de CD19, CD20, CD22, CD79a, CD79b, CD5, CD45, CD38 e Ig de superficie con restricción de cadena ligera lambda débil siendo negativos CD3, CD10, CD34, CD43, CD200 y TdT nuclear (figura 2). El estudio genético resultó no valorable.

Para completar el estudio de extensión, se realizó una tomografía computarizada (TC) de cuerpo entero, en el que se apreciaron infartos esplénicos y pequeñas adenopatías supraclaviculares (figuras 3 y 4).

Dada la forma de presentación clínica, las características morfológicas y el perfil inmunofenotípico, el diagnóstico final fue de linfoma de células del manto variante blastoide de presentación aguda; por lo que se suspendió el tratamiento con hidroxurea y corticoides, y se inició ciclofosfamida. El paciente presentó una adecuada tolerancia y evolucionó favorablemente hasta alcanzar, tras 17 días de ingreso, cifras leucocitarias normales con resolución del fracaso renal agudo así como del SLT, manteniéndose asintomático.

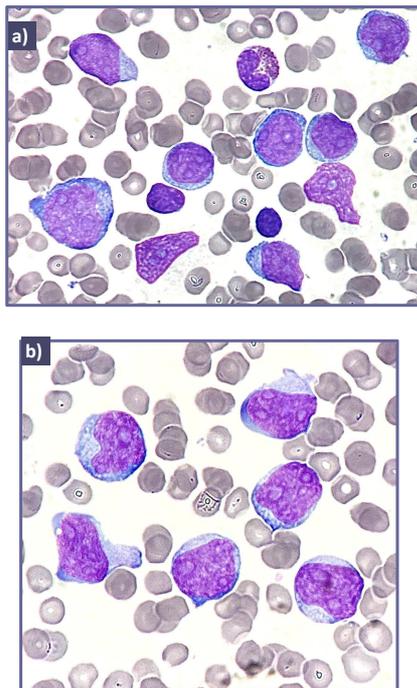


Figura 1. a) y b) Frotis de sangre periférica. Se observa un 90% de blastos de gran tamaño, con múltiples nucleolos visibles y citoplasma agranular. Tinción de Wright-Giemsa, (x100)

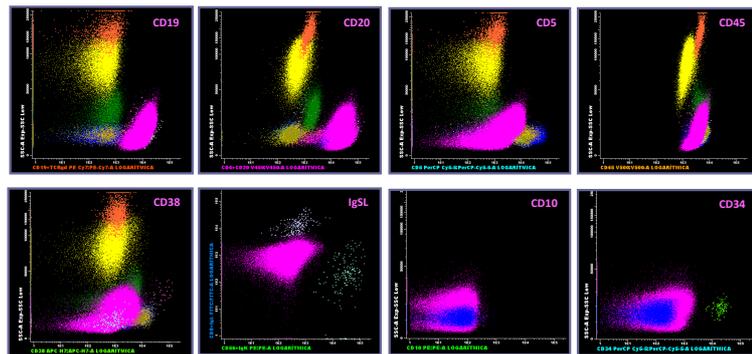


Figura 2. Análisis mediante citometría de flujo de la muestra de sangre periférica al diagnóstico. Diagramas de puntos con la distribución de la población patológica en complejidad (SSC) relativa y la expresión de diferentes antígenos. (En fucsia, población linfocito B atípico monoclonal. En azul, población linfocito T).

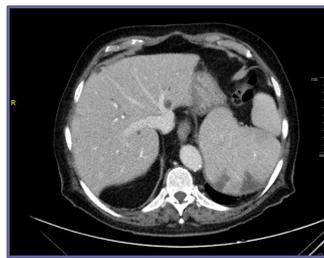


Figura 3. Corte transversal de TC a nivel abdominal superior (T5). Múltiples áreas de necrosis isquémica en bazo. Imágenes radiolúcidas en hígado que corresponden a quistes simples.

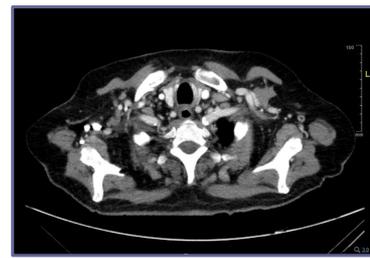


Figura 4. Corte transversal de TC a nivel supraclavicular (T1). Pequeñas adenopatías supraclaviculares bilaterales.

CONCLUSIÓN

El inmunofenotipo es esencial para realizar el diagnóstico diferencial entre la variante blastoide del LCM y otras neoplasias hematológicas; especialmente, la leucemia aguda. En nuestro caso, su rápida disponibilidad nos permitió llevar a cabo un manejo dirigido y un tratamiento adecuado con mejoría del cuadro clínico.

Referencias: Gerson JN, Handorf E, Villa D, et al. Outcomes of patients with blastoid and pleomorphic variant mantle cell lymphoma. *Blood Adv.* 2023;7(24):7393-7401. doi:10.1182/bloodadvances.2023010757; J.P. Jain P, Wang M. Blastoid Mantle Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2020;34(5):941-956. doi:10.1016/j.hoc.2020.06.009

Póster 14

DETERMINACIÓN DE LA MUTACIÓN p.V617F EN EL GEN JAK2: COMPARATIVA ENTRE PCR A TIEMPO REAL Y PCR DIGITAL



Laura Ventura López*1,2, Alicia Serrano Alcalá*1, Alfonso Ortiz Algarra*1, Ana Saus Carreres*1, Anabel Teruel Casasús*1, Pilar Ortiz Gavilán*1, Fernando Aparicio Domingo*1, Paula Coll Fern*1, Julia Ara Navarro*1, Clara Osca Gómez*1, Iván Martín Castillo*1, Irene Pastor Galán*1,2, Daniela Morello González*1, M.José Terol Castera*1,2, JC Hernández Boluda*1, Blanca Ferrer Lores*1,2.

1. Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia.INCLIVA, Valencia, España; 2. Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia.



INTRODUCCIÓN

La mutación somática p.V617F, originada por la sustitución c.G1849T en el exón 14 del gen JAK2, es la más frecuente en las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas (NMPC) Filadelfia negativas, incluyendo entidades clínicamente distintas en función de la carga alélica mutacional, principalmente: Policitemia Vera (PV), Mielofibrosis Primaria (MFP) y Trombocitemia Esencial (TE).

Su determinación como criterio diagnóstico así como en la monitorización de la Enfermedad Medible Residual (EMR) remarca la necesidad de ensayos cuantitativos precisos y sensibles. Aunque la PCR a tiempo real (qPCR) es la técnica más empleada, actualmente la PCR Digital (dPCR) se está implementando en el ámbito investigativo y clínico.

OBJETIVOS



Evaluar la **sensibilidad, especificidad y reproducibilidad** de la **dPCR** en la determinación de la mutación p.V617F del gen JAK2, en pacientes con NMPC, así como su **comparativa** con la **qPCR**.

METODOLOGÍA

Se evaluó la **sensibilidad** de la dPCR mediante diluciones seriadas empleando el DNA de un control positivo y negativo (WT) para p.V617F. La **especificidad** se aseguró a través del análisis de los controles WT y sin muestra (NTC). Los ensayos dPCR se realizaron por triplicado, con réplicas de cada muestra para evaluar la **reproducibilidad** inter e intra-ensayo respectivamente.

Se determinó el porcentaje mutacional p.V617F (%JAK2 mut) en 84 pacientes con NMPC, en (n=112) muestras, incluyendo casos de diagnóstico y seguimiento posttrasplante, tres de ellos tratados con ruxolitinib. Se extrajo el ADN total (n=16), de la serie polimorfonucleada (n=94) y de la subpoblación CD3 (n=2) a partir de muestras de Sangre Periférica (n=105) y Médula Ósea (n=7). Se empleó QIAcuity One, 5plex Platform System FUL-1, (QIAGEN®) con el kit dPCR LNA Mutation Assay: JAK2 para la determinación por dPCR y el sistema LightCycler480 II, (ROCHE®) con el kit QuantaSoft (QIAGEN®) para qPCR, utilizando los softwares QiacuitySoftware Suite® y LightCycler480® SW 1.5.1., respectivamente. Se utilizó el Software GraphPad Prism 10.0.3 (La Jolla, CA, USA) para el análisis estadístico. Todas las pruebas fueron bidireccionales, aceptándose diferencias estadísticamente significativas para p<0.05 con un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS



Figura 1. Correlación entre %JAK2mut esperado y el determinado. Porcentajes de mutación en el rango de 0-82,07%. 6 diluciones fueron medidas en tres experimentos de dPCR independientes.

- Los datos de dPCR revelaron una buena división entre particiones negativas y positivas para p.V617F, mostrando una **disminución progresiva del %JAK2mut** (82,07% - 1,38% - 0,32% - 0,04% - 0,006% - 0,00%), correlacionando con el factor de dilución aplicado.
- Las muestras WT y NTC fueron negativas con una DS=0; %CV=0, intra e inter-ensayos, evidenciando así la **especificidad** de la técnica.
- La positividad de las últimas muestras (10 pg/μL) reveló una **sensibilidad máxima de 0,006 %JAK2mut**, umbral por debajo del cual se consideran resultados falsos positivos.
- Se realizaron 3 réplicas de cada muestra y 3 ensayos dPCR independientes exhibiendo una excelente **reproducibilidad** intra e inter-ensayo con una DS mínima (Figura.1)

*DS: desviación estándar *CV: coeficiente de variación



Figura 3. Comparativa entre qPCR y dPCR en la determinación del porcentaje de mutación JAK2, en la evaluación de la EMR durante el seguimiento posttrasplante.

- La **evaluación de la EMR** en un paciente de 65 años con Mielofibrosis acelerada secundaria a Policitemia Vera, beneficiario de un alto-TPH, evidenció un %JAK2mut inicial del 99% por ambas metodologías. Sin embargo, durante el seguimiento, dicha mutación no fue detectable por dPCR en concordancia con el estudio de quimerismo, frente a la positividad observada por qPCR (Figura.3).
- El **estudio comparativo** demostró similitud en complejidad y tiempo, con un requerimiento de la qPCR del doble de muestra inicial (10μL vs 5μL) y menos económica (65.38€ vs 18.34€) frente a dPCR, dada la necesidad de realizar duplicados y la imposibilidad de multiplexación.

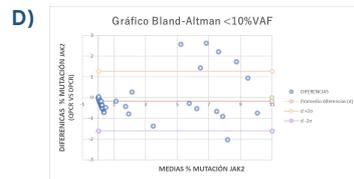
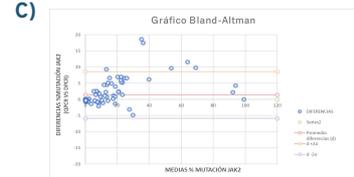


Figura 2. Gráfico de correlación de Pearson entre el %JAK2mut determinado por qPCR (rosa) y dPCR (verde) en el total de muestras (A) y aquellas con VAF<10% (B) y diferencias entre las mediciones para p.V617 por qPCR y dPCR (leje 'y') frente a la media de cuantificación de dicha mutación por ambas técnicas (leje 'x'), mediante el Gráfico de Bland-Altman, para el total de muestras (C) y aquellas con VAF<10% (D). La línea rosa (d), representa el valor promedio de las diferencias. La línea superior e inferior (naranja/morada) delimitan el IC del 95% entre ambos métodos.

- La determinación del %JAK2mut evidenció un coeficiente de correlación del **0,97** con un p<0,0001 en el **total** de muestras (n=112) y un **0,94** con p<0,0485, para los casos **VAF<10%** (n=74). (Figura.2.A;2.B). Se evaluó el sesgo entre las mediciones obtenidas por ambas técnicas mediante la prueba de Bland-Altman, con valor de 1,37 y un **94,64%** de las diferencias dentro del límite para el total de muestras, en contraste con un sesgo de -0,17 y **91,89%** para VAF<10%. (Figura.2.C;2.D).
- El análisis estadístico de Mann-Whitney evidenció que existían diferencias significativas entre ambas técnicas, con un p-valor<0,0043 y <0,0001 para el total de casos y VAF<10% respectivamente.
- El %JAK2mut fue detectable en el **99,11%** de los casos mediante qPCR con una VAF mediana 0,71% (0,00-99,00%), versus **56,25%** con una mediana 0,16% (0,00-99,03%) por dPCR, observándose un 42,86% de discordancia. Por ello, se validaron (n=11) por NGS, evidenciándose una correlación entre todas las técnicas para VAF>10%, siendo más exacta respecto a dPCR para VAF<10%, detectándose un caso positivo por dPCR y negativo para dPCR y NGS.

CONCLUSIONES

- Ambas técnicas permiten la detección de la mutación p.V617F para valores de **VAF>10%**, sin embargo la dPCR ofrece una mayor precisión y sensibilidad para frecuencias alélicas con **VAF<10%**, jugando un papel esencial en la monitorización de la EMR.
- La dPCR permite una **cuantificación absoluta** sin necesidad de estándares, con mayor tolerancia a inhibidores y capacidad de multiplexación, presentando una mayor rentabilidad económica y de muestra inicial.
- La estandarización y validación de la dPCR en la determinación p.V617F, **evitaría la acumulación de falsos positivos**, de especial relevancia en la medicina personalizada.

Accede a las referencias



Biobanco Incliva: n° registro B.0000768

Póster 15

Premio mejor comunicación

EVALUACIÓN DE LA EXPANSIÓN IN VIVO DE LAS CÉLULAS CAR-T ANTI-CD19 MEDIANTE PCR DIGITAL EN LINFOMAS B AGRESIVOS: IMPACTO EN EL PRONÓSTICO CLÍNICO.

avhh

Laura Ventura López^{*1,2}, Alicia Serrano Alcalá^{*1}, Blanca Ferrer Lores^{*1,2}, Paula Amat Martínez^{*1}, MJ Remigia Pellicer^{*1}, Irene Pastor Galán^{*1}, Paula Coll Ferrí^{*1}, Julia Ara Navarro^{*1}, Clara Osca Gómez^{*1}, Anabel Teruel Casasús^{*1}, Ana Saus Carreres^{*1}, Alfonso Ortiz Algarra^{*1}, Ariadna Pérez Martínez^{*1}, JL Piñana Sánchez^{*1}, Rafa Hernani Morales^{*1}, Ana Benzaquen Vallejos^{*1}, JC Hernández Boluda^{*1}, Carlos Solano Vercet^{*1,2}, MJ Terol Castera^{*1, 2}.

1. Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA, Valencia, España;
2. Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia,;

Hospital Clínico
Universitat de València
INCLIVA | VLC
Instituto de Investigación Sanitaria

INTRODUCCIÓN

La terapia con células CAR-T, *Chimeric Antigen Receptor - T cells*, ha revolucionado el tratamiento hematológico principalmente en los **Linfomas No-Hodgkin (LNH)** alcanzándose respuestas inauditas al dirigirse frente al antígeno CD19, combinando así, las propiedades de unión al antígeno de los anticuerpos junto a la función efectora de las células T. En particular, las **concentraciones máximas de las células CAR-T** y el Área Bajo la Curva (AUC) en los **primeros 28 días** tras la infusión de Axicabtagene Ciloleucl (Axi-cel) se han visto asociadas con la **eficacia del tratamiento a largo plazo**.

OBJETIVOS

Basándonos en un ensayo de **PCR Digital (dPCR)** para la **detección sensible de las CAR-T**, nuestro objetivo es detectar dicho producto en los pacientes y asociar su **cinética celular con el pronóstico clínico de los mismos**.

METODOLOGÍA

- Se llevó a cabo un análisis retrospectivo incluyendo **28 pacientes** ([57.1%] mujeres) diagnosticados con LNH (25 [89.1%]LBDCG; 3 [11%] LBPM) que han recibido el producto CAR-T: Axi-cel (2019-2023) en el Departamento de Hematología del Hospital Clínico de Valencia, España, de acuerdo con los criterios éticos de la declaración de Helsinki. Se procesaron (n=97) muestras de ADN, extraídas a partir de células mononucleares de sangre periférica (SP), obtenidas a partir de 3-12mL de SP, recogida en tubos en EDTA.
- Se realizaron mediciones consecutivas de los niveles de células CAR-T en los días (7, 14, 28) post-infusión, utilizando un novedoso ensayo de dPCR dirigido específicamente frente a la región scFV (Single Chain Variable Fragment) del CAR-T Axi-cel (Bio-Rad,USA) empleando el sistema de dPCR QIAcuity junto al QIAcuitySoftware para el análisis de los datos (QIAGEN, Germany).
- El pico de concentración máxima de células CAR-T en sangre (CAR-T-Cmáx) y los niveles acumulados de células CAR-T en SP, durante los primeros 28 días post-infusión mediante el Área Bajo la Curva (AUC CAR-T) se calcularon en base a los valores CAR-T (copias/μL), obtenidos por dPCR. La respuesta al tratamiento fue evaluada según la práctica institucional de acuerdo con los criterios de Lugano. El análisis estadístico se realizó empleando el Software SPSS (IBM, Germany, v.22). Se utilizó la **regresión logística** para evaluar la relación entre covariable y resultado. Se emplearon las pruebas de *Kruskal-Wallis* y de *Dunn* cuando 3 subgrupos estaban involucrados. Los análisis de supervivencia se realizaron en función de los valores CAR-T obtenidos por dPCR.

RESULTADOS

- La **mejor respuesta al tratamiento**, parcial (RP) o completa (RC) evaluada a los **30 días post-infusión**, se observó en 22 (78.4%) pacientes clasificados como **respondedores (R)** frente a 6 (21.4%), **no respondedores (NR)**.
- Los valores de **CAR-T-CMax** oscilaron desde 2.3 hasta 176.10 (**40.16 mediana**) copias CAR-T /μL, alcanzados en su mayoría a los 7 días durante la expansión CAR-T. Los pacientes R alcanzaron un mayor pico CAR-T-CMax en su expansión de **66.38 copias/μL** comparado con **32.43 copias/μL** para los NR, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0.18). La **expansión fue más precoz** en el grupo R a los (7.64 días post-infusión de mediana) frente (**12.83 de mediana**) en los pacientes NR (p=0.10). Las **copias CAR-T/μL a los 7 días** post-infusión (7-d CAR-T) y los **valores de AUC entre los días 0-7** tras CAR-T, mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los **pacientes R y NR**, con valores de (52.08±32.48 vs 15.51±20.51, p<0.005; 3603.88±2520.02 vs 1291.74±1948.77, p<0.037) respectivamente.
- En cuanto a la **evaluación de la respuesta**, los **valores 7-d CAR-T** fueron capaces de **predecir con éxito el desarrollo de los pacientes NR** con una AUC de 0.841 (CI 95% 0.66-1.00), una sensibilidad de 0.950 y una especificidad de 0.625 (Figura.1).
- 11 pacientes (39.3%) **fallecieron** con una mediana de 3.6 meses (1.7-6.1 mediana) tras la infusión.
- Respecto a los análisis de supervivencia, un **valor de corte de 18.35 7-d CAR-T copias/μL**, obtenido mediante el test estadístico de *Log-Rank*, permitió categorizar a los **pacientes en R y NR**. La mediana de Supervivencia Global (SG) fue de 23.9 [16.3-NA, 95% CI] y 13.2 [3.30-3.96, 95% CI] meses para los pacientes R y NR respectivamente en base a los **valores de copias CAR-T/μL** alcanzadas a los 7 días post-infusión. (Figura.2).

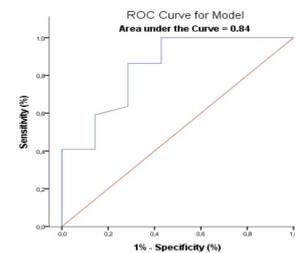


Figura.1. Curva ROC para la evaluación de los pacientes respondedores (R) y no respondedores (NR) en base a las copias CAR-T/μL detectadas por PCR Digital (dPCR) en los primeros 7 días post-infusión.

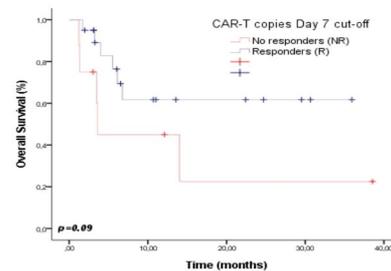


Figura.2. Curvas Kaplan Meier para la estimación de la Supervivencia Global (SG) de acuerdo con las copias CAR-T/μL detectadas por PCR Digital (dPCR) en los primeros 7 días post-infusión.

CONCLUSIONES

La aplicación de la **dPCR** en la **detección CAR-T**, muestra que las copias cuantitativas de **células CAR-T/μL** determinadas en los **primeros 7 días post-infusión** podrían ser un potencial **predictor de la respuesta a corto plazo** y la **supervivencia** en pacientes con LBDCG o LBPM tratados con terapia CAR-T.

Accede
a las referencias



Financiación: GLD21/00088
Biobanco InCliva[®] registro B.0000768

Póster 16

EVALUACIÓN MOLECULAR: CONCORDANCIA ENTRE BIOPSIA LÍQUIDA Y MONITORIZACIÓN DE LA TERAPIA CAR-T POR DPCR EN LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE.



Laura Ventura López^{*1,2}, Alicia Serrano Alcalá^{*1}, Blanca Ferrer Lores^{*1,2}, Paula Amat Martínez^{*1}, MJ Remigia Pellicer^{*1}, Irene Pastor Galán^{*1}, Paula Coll Ferri^{*1}, Julia Ara Navarro^{*1}, Clara Osca Gómez^{*1}, Anabel Teruel Casasús^{*1}, Ana Saus Carreres^{*1}, Alfonso Ortiz Algarra^{*1}, Ariadna Pérez Martínez^{*1}, JL Piñana Sánchez^{*1}, Rafa Hernani Morales^{*1}, Ana Benzaquen Vallejos^{*1}, JC Hernández Boluda^{*1}, Carlos Solano Vercet^{*1,2}, MJ Terol Castera^{*1}, 2.

1. Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA, Valencia, España;
2. Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia,;

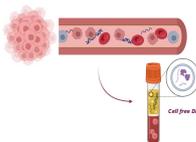


INCLIVA | VLC
Instituto de Investigación Sanitaria

INTRODUCCIÓN

El Linfoma B Difuso de Célula Grande (LBDCG) constituye una entidad de gran diversidad genética y unos resultados clínicos variables, con un pronóstico desfavorable en situaciones de **recada/refractoriedad**. La evaluación de la respuesta al tratamiento se basa en exploraciones mediante las técnicas de PET-TAC, que no permiten una detección sensible de la enfermedad medible residual (EMR) a nivel molecular. Estudios preliminares han demostrado que la evaluación de la EMR a través del análisis de la región variable, de diversidad y de unión (VDJ) de la cadena pesada del receptor de la célula B (**clonotipo IgH-VDJ**) en ctDNA (fragmentos de ADN liberados al torrente sanguíneo por las células tumorales), en pacientes con LBDCG tratados con terapia CAR-T (Axi-Cel), permite clasificar a los pacientes en aquellos resistentes, con EMR residual o con respuestas profundas al tratamiento. Asimismo, el **injerto y expansión** in vivo de las células CAR-T se asocia con el éxito del tratamiento.

Por ello, se evaluó la monitorización del **clonotipo tumoral** por biopsia líquida junto a la **cinética CAR-T** como **biomarcadores moleculares** con potencial **valor pronóstico**, en una paciente con LBDCG tratada con CAR-T.



CASO CLÍNICO

Paciente de 61 años diagnosticada en 2015 de LBDCG estadio IIB bulky, IPI 3, inmunofenotipo activado doble expresor, no doble/triple hit.

- Masa mediastínica voluminosa, MO no infiltrada y sin alteraciones en el FISH.

R-CHOP (x6) → (2016) Alcanza RC

R-ESHAP (x3) → (2016) RC + Consolidación con TASP

Terapia CAR-T → (2019) 0.4-2 x10⁹ células CAR-T Axi-Cel
*tto puente R-GEMOX

METODOLOGÍA

- Se determinó el **clonotipo IgH-VDJ**, inicialmente en el ADN extraído de la muestra parafinada de la **biopsia de la recaída** anterior al CAR-T, mediante secuenciación Sanger con *SeqStudioFlex* (ThermoFisher Scientific[®]) y análisis por IMGT-V-QUEST, así como con una estrategia propia mediante Next Generation Sequencing (NGS) con *Miseq* (Illumina[®]). La identificación de todas las variaciones y alelos de IgH-VDJ, así como su proporción se realizó utilizando los softwares de *Illumina*, *Overgenes* y *NextStrand*.
- Para la monitorización del **clonotipo tumoral** por **biopsia líquida** (n=4), fue necesario la extracción previa del **ctDNA** a partir de 2.25mL media (2-3.5mL) de plasma en tubos EDTA y posterior extracción con el *ccfDNA Plasma Kit* (Promega[®]). El seguimiento del clonotipo se realizó mediante NGS del mismo modo que en la determinación inicial.
- Las **células CAR-T** se monitorizaron por PCR Digital (dPCR) a partir del ADN extraído de SP (n=2) y de células mononucleares de SP (PBMC) (n=6), con el *kit Maxwell DNA RSC Blood Kit*, (Promega[®]), a diferentes tiempos de seguimiento (7 días - 2 años post-infusión), con el ensayo *dEXD88164642*, (*BIO-Rad*[®]) utilizando el sistema *QIAcuity One*, *Splex Platform System FUL-1*, (*QIAGEN*[®]) y el software de análisis *Quantasoft* (*QIAGEN*[®]).
- La **evaluación de la enfermedad** se realizó mediante las técnicas de **PET/TAC** en base a los criterios de Deauville o 5-PS, validados y avalados por el grupo internacional de expertos de PET en linfoma.

RESULTADOS

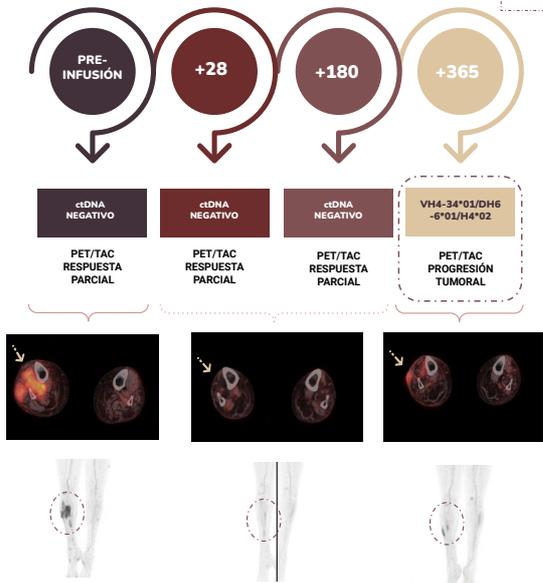


Figura.1. Representación gráfica de los tiempos de seguimiento desde la pre-infusión hasta el año post-infusión CAR-T. Resultado de la evaluación del clonotipo tumoral en el ctDNA mediante NGS. Resultado de la evaluación de enfermedad en el PET/TAC en los tiempos de seguimiento: Pre-infusión CAR-T, evaluación intermedia y progresión de la enfermedad.

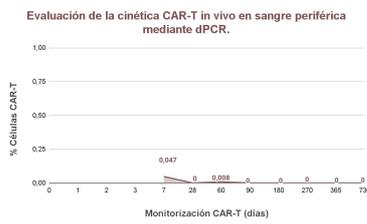


Figura.2. Evaluación de la expansión celular CAR-T en sangre periférica mediante PCR Digital (dPCR).

- La secuenciación del **clonotipo IgH-VDJ** reveló el reordenamiento **VH4-34*01/DH6-6*01/H4*02** en la biopsia parafinada pre-CAR-T.
- En la monitorización del **clonotipo IgH-VDJ** por **ctDNA**, se observó la **ausencia** del reordenamiento en la: **pre-infusión**, **+28 días** y **+180 días**. De forma simultánea en el análisis por **PET/TAC** se observó una **disminución** de la captación de las lesiones. (Figura.1.)
- Al **año post-infusión** vuelve a detectarse la misma secuencia del **clonotipo IgH-VDJ**, coincidiendo con la **progresión tumoral** mediante **PET/TAC**, en la misma localización que al diagnóstico (zona pretibial derecha). (Figura.1.)
- La evaluación de la **cinética celular CAR-T** por **dPCR** evidenció una **expansión** prácticamente nula del producto celular, observándose únicamente la presencia CAR-T a los 7 días, con un valor de **0.047%** de células CAR-T, sin volver a detectarse, con un seguimiento de 2 años post-infusión.(Figura.2.)

CONCLUSIONES

- El análisis del **clonotipo IgH-VDJ** del linfoma por **biopsia líquida**, constituye una **herramienta no invasiva** para una evaluación sensible de la EMR.
- La detección del **ctDNA** persistente al final del tratamiento permite **predecir la progresión** de la enfermedad en pacientes con LBDCG.
- La combinación de los análisis **PET/TAC** y la evaluación del **ctDNA** permitiría una **evaluación pronóstica más precisa** de los pacientes que pueden beneficiarse de la **terapia CAR-T**.
- La integración de **biomarcadores moleculares** de la enfermedad y el tratamiento, como son el **clonotipo IgH-VDJ** y la **cinética** de las **células CAR-T** puede mejorar la **estratificación pronóstica** de los pacientes de **alto riesgo** conduciendo a **intervenciones tempranas** o **nuevos enfoques** inmunológicos con un beneficio directo en el paciente.

Accede a las referencias



Financiación: GLD21/00088
Biobanco Incliva: n° registro B.0000768

Póster 17

IA Y RADÍOMICA EN LA EVALUACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA Y PREDICCIÓN DE NEUROTOXICIDAD EN PACIENTES CON LINFOMAS B AGRESIVOS TRATADOS CON TERAPIA CART



Blanca Ferrer Lores*1,2, Alicia Serrano Alcalá*1, Rafael Hernani Morales*1, Pablo Sopena*3,4, Laura Ventura Lopez*1,2, Ana Isabel Teruel*1, Alfonso Ortiz Algarra*1, Ana Saus Carreres*1, Ignacio Arroyo Martín*1, Alexandru Robert Vasile Tudorache*1, Jose Luis Pinana Sanchez*1, Juan Carlos Hernandez Boluda*1, Ariadna Pérez Martínez*1, Ana Benzaquen Valles*1, Aitana Balaguer Rosello*4, Manuel Guerrero*4, Jaime Sanz*4, Almudena Fuster Matanzos*5, Alfonso Pico Pérez*5, Alejandra Estepa Fernández*5, Juan Pedro Fernández Hererra*5, Fuensanta Bellvis Batailler*5, Glen Weiss*5, Carlos Solano Vences*1, María José Terol Costera*1,2.

1. Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Valencia, España; 2. Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia; 3. Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Viltras-Nisa 9 de Octubre; 4. Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España; 5. QUIBIM, Valencia, España.



INTRODUCCIÓN

A pesar de las grandes mejoras en los resultados clínicos observadas en los pacientes con **linfoma de células B en recaída/refractarios (R/R)** tratados con células T modificadas por el receptor de antígeno quimérico (células CAR-T), una proporción considerable todavía **progresiva o recae** tras la infusión. Asimismo, dicho tratamiento está vinculado principalmente con una comorbilidad significativa, debido al síndrome de **neurotoxicidad** asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS).

OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es aplicar la **inteligencia artificial** en el desarrollo de **nuevos modelos** basados en imagen con **valor predictivo y pronóstico**, que integren tanto **biomarcadores moleculares** como de **imagen**, con el fin de **optimizar la estratificación** de los pacientes con un alto riesgo de R/R.

En este sub-estudio, se evalúa retrospectivamente la capacidad de las **características de imagen** y los **datos clínicos** de **predecir la supervivencia** y la **neurotoxicidad**.

METODOLOGÍA

Se evaluó una cohorte retrospectiva de pacientes diagnosticados de Linfoma B Difuso de Células Grandes (LBDCG) y Linfoma B Primario Mediastínico (LBPM) tratados con **terapia CAR-T anti-CD19** del 2019-2022 en el Hospital Clínico de Valencia y el Hospital La Fe (fecha de corte: Julio 2023). Se recogieron todas las imágenes de exploración del F-FDG PET/ TAC pre-infusión, así como los datos clínicos. El Volumen de Interés (VI) se contorneó manualmente para todas las lesiones visibles en las imágenes del PET/ TAC.

Posteriormente, se realizó una **extracción de las características de la imagen**, entre las cuales se incluyeron los **parámetros PET** convencionales:

- Valor de absorción máximo estandarizado (SUVmáx)
- Volumen Metabólico Tumoral (VMT); (definido como el volumen de los vóxeles con valores SUVs mayores a un umbral del 41% x SUVmáx)
- Glucólisis de la lesión total (GLT)

Así como los **parámetros de radiómica**. Los parámetros de imagen se calcularon para todas las lesiones (**total**) y la lesión dominante (**LD**), mientras que las variables clínicas se midieron antes de la linfo-depleción. Se realizaron análisis univariados y multivariados con modelos Cox de riesgos proporcionales para la predicción de supervivencia y modelos de regresión logística para la evaluación de la neurotoxicidad. Los análisis de supervivencia se llevaron a cabo en base a los valores de VMT totales.

RESULTADOS

- Se incluyeron un total de **29 pacientes** (63.2 años de mediana de edad [rango 21.8–79.3]; 18 [62.1%] mujeres) tratados con **terapia celular CAR-T**. 26 [89.7%] pacientes con LBDCG y 3 [10.3%] con LBPM. En el momento de la **pre-linfodepleción**, 22 [75.9%] pacientes, presentaron un incremento en los valores de Lactato Deshidrogenasa (LDH), 18 [62.1%] presentaban un **estadio IV** de la enfermedad, 16 [55.17%] de ellos, con un Índice Pronóstico Internacional (IPI) de 3-5 y 8 [27.6%] con **enfermedad voluminosa**. La mediana de **líneas de tratamiento** previas fue de 2 (rango 2-6). 23 [79.3%] de los pacientes fueron tratados con **Axicabtagene ciloleucel** y 6 [20.7%] con **Tisagenlecleucel**. La **terapia puente** previa a la linfo-depleción fue necesaria en 26 [89.6%] de los pacientes.
- Para los **análisis de supervivencia** fue necesario un valor de corte de **VMT_{total} de 236.03mL** maximizado por el estadístico de **Log-Rank** para **categorizar** a los individuos en los grupos de **VMT_{total} alto** y bajo. La mediana de supervivencia general (**SG**) fue de **5,7 [3,2-NA, IC 95%] meses** y **36,2 [13,9-NA, IC del 95%] meses** para el **VMT_{total} alto** y bajo, respectivamente (**Figura.1**).
- En los análisis multivariados, un modelo que incluía el **VMT_{total}, SUVmáx** y **GLT_{total}** como características de **imagen** y **ICANS**, proteína C reactiva (**PCR**), **LDH** y recuento de linfocitos (**Li**) como variables **clínicas** (pre-linfodepleción), fue capaz de **predecir con éxito la SG** (**P=0,019**). La mediana de Supervivencia Libre de Progresión (**SLP**) fue de **3 [1,31-NA, IC 95%] meses** y **11,06 [5,81-NA, IC 95%] meses** para el **VMT_{total} alto** y bajo, respectivamente. Se logró una predicción exitosa de la SLP (**p=0,007**) incluyendo los mismos predictores que los empleados para la SG.
- Para la evaluación de la **neurotoxicidad**, se empleó un modelo de **regresión logística** que incluye seis parámetros convencionales del PET: (**VMT_{total}, VMT_{LD}, GLT_{total}, GLT_{LD}, mediana SUV_{LD}, SUVmáx**). Dos características **radiológicas**: entropía y entropía_{LD} y cuatro variables **clínicas**: **PCR, LDH, Li** (pre-linfodepleción) y tipo de tratamiento CAR-T, capaz de **predecir con éxito** el desarrollo de **ICANS** con un área bajo la curva de **0,971**, una sensibilidad de **0,813**, una especificidad de **0,846** y una precisión de **0,828** (**Figura.2**).

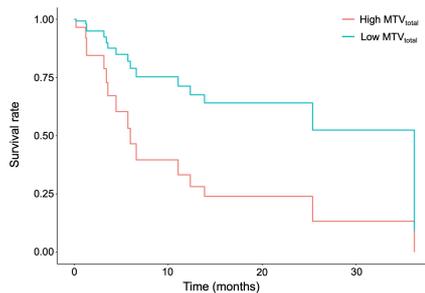


Figura.1. Curvas Kaplan Meier para la estimación de la Supervivencia Global (SG) de acuerdo con los valores de VMT (calculados en todas las lesiones: VMT total).

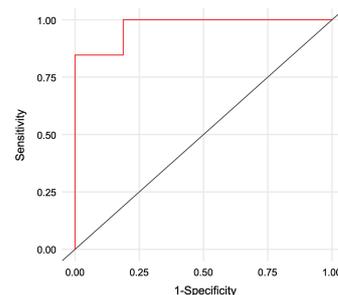


Figura.2. Curva ROC para evaluar el rendimiento del modelo de regresión logística multivariable para la predicción de neurotoxicidad.

CONCLUSIONES

- Las **características de imagen** extraídas de los análisis **PET/TAC** antes de la infusión en combinación con diferentes **características clínicas** podrían **predecir la supervivencia** y la **neurotoxicidad** en pacientes con LBDCG o LBPM tratados con terapia de células CAR-T.
- Las características cuantitativas extraídas de las imágenes PET/TAC pueden ser útiles para la **estratificación del riesgo del paciente** y la **predicción de la neurotoxicidad**.
- La **validación** de estos clasificadores en conjuntos de datos independientes está garantizada.

Financiación: GLD21/00088
Biobanco Incliva: n° registro
B.0000768

Póster 18

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE MIXTA: A PROPÓSITO DE UN CASO.

Cortés Ortega OS¹; Francés Aracil E²; Ortiz Salvador P¹; Serrano Pérez S¹; González Gutiérrez L¹; Tolosa Muñoz A¹; Tejada Chaves C¹; Fernández Llavador MJ¹; Panero Ruiz M¹; Marco Buades JE¹; Donato Martín E¹; Juan Marco ML¹; Gómez Beltrán E¹; Ivars Santacreu D¹; Valero M; Fernández Zarzoso M¹; García Fera A¹; Ribas García MP¹; Sayas Lloris MJ¹.

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

²Servicio de Hematología, Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy.

INTRODUCCIÓN.

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) mixta se caracteriza por la presencia de anticuerpos IgG que reaccionan a temperaturas $\geq 37^{\circ}\text{C}$ y de aglutininas frías IgM que reaccionan a 30°C o más, pudiendo aparecer ambas poblaciones a la vez o consecutivamente. Su prevalencia es muy baja, entre el 6% y el 8% de las AHAI en adultos y es extremadamente rara en niños. Es más frecuente en mujeres, con una mediana de edad de 40 años. Clínicamente, es una enfermedad crónica con presencia de exacerbaciones que cursan con anemia grave y alto requerimiento transfusional. El tratamiento consiste en corticoides, inmunosupresores y/o esplenectomía.

Objetivo.

- Destacar la gravedad clínica de esta patología, así como la importancia de realizar un buen estudio inmunohematológico.
- Exponer nuestra experiencia en su manejo dada la escasa prevalencia de casos.

Material y método.

Descripción de un caso clínico de AHAI mixta grave de nuestro centro, su correlación entre el estudio inmunohematológico, el tratamiento administrado y los niveles de hemoglobina (Hb).

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO.

Mujer de 45 años con antecedentes personales relevantes de trasplante renal en 1999 por nefropatía túbulo-intersticial en tratamiento inmunosupresor (tacrolimus y prednisona) y trombopenia autoinmune (PTI) diagnosticada en 2016 y en remisión. Fue remitida desde consulta de Nefrología por anemia grave (Hb 4.5g/dL), refiriendo livedo reticularis de un mes de evolución, que mejoraba con el calor, además de astenia marcada y coluria.

Análítica inicial.

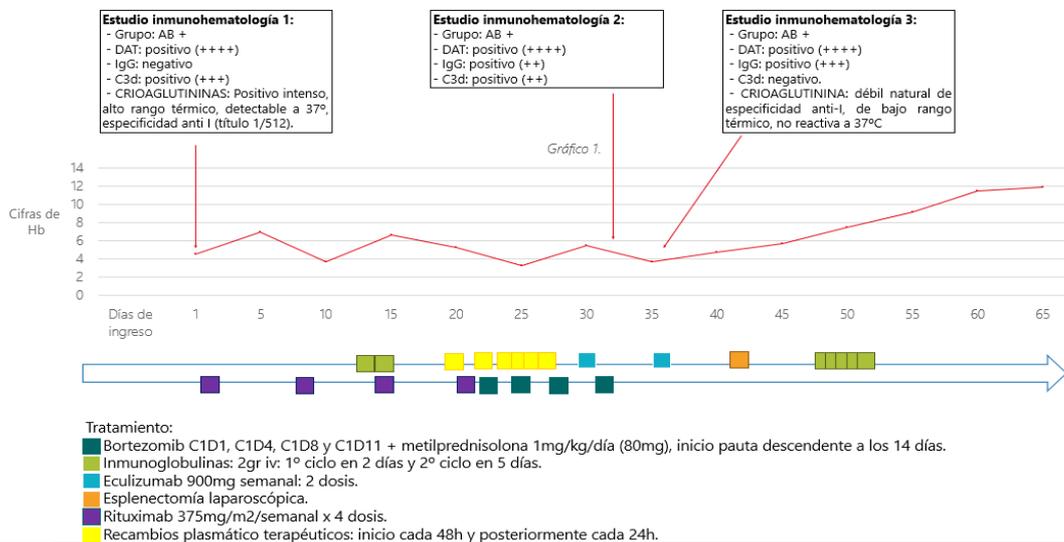
- Hb: 4.5 g/dL; VCM: 107 fL; HCM: 49.7pg; ADE 13.7; Leucocitos $7.8 \times 10^9/\text{L}$ (fórmula normal); Plaquetas $180 \times 10^9/\text{L}$; Reticulocitos absolutos: $78.80 \times 10^3/\text{mm}^3$. Morfología de sangre periférica: presencia de aglutinación de hematies, ausencia de esquistocitos
- Perfil férrico: Ferritina 326 ng/ml. Transferrina 151 mg/dL; IST 90%
- Bilirrubina total: 2.93 mg/dL; Bilirrubina directa: 0.81 mg/dL; Bilirrubina indirecta: 2.12 mg/dL; LDH: 456 UI/L; haptoglobina: $< 6 \text{ mg/dL}$.

Pruebas de imagen.

- TAC cérvico-toraco-abdomino-pélvico: ligera esplenomegalia homogénea de 15.1cm.
- Serologías víricas (VHC, VHB, VIH, VEB, CMV): negativas.

EVOLUCIÓN CLÍNICA.

El estudio inmunohematológico inicial orienta hacia una AHAI por crioaglutininas, por lo que se inician los tratamientos descritos (gráfico 1). La paciente es refractaria a múltiples líneas de tratamiento y requiere un alto soporte transfusional para alcanzar niveles de Hb $\geq 4 \text{ g/dL}$. Se realiza nuevo estudio inmunohematológico en el que se evidencia una desaparición paulatina de las crioaglutininas y positividad para prueba de antiglobulina directa (DAT). Por tanto ante una AHAI caliente y la gravedad clínica, se acuerda con cirugía la realización de esplenectomía laparoscópica. Tras 48 horas, observamos un incremento de la Hb sin requerimiento transfusional que se mantiene en el tiempo. El resultado de anatomía patológica del bazo evidencia hematopoyesis extramedular con presencia de precursores de las 3 series y congestión de la pulpa roja con macrófagos con hemosiderina. Actualmente la paciente permanece, con cifras de Hb 14.9 g/dL y sin necesidad de tratamiento. Reinicia inmunosupresión por trasplante renal sin incidencias.



Conclusiones.

- La anemia hemolítica autoinmune mixta es una patología infrecuente, con un curso crónico interrumpido por exacerbaciones que pueden dar lugar a anemia grave y tiene una alta mortalidad si no se trata adecuadamente.
- Representa un diagnóstico complejo siendo necesaria una caracterización clínica e inmunohematológica, siendo imprescindible disponer de personal cualificado para efectuar las pruebas diagnósticas y realizar una interpretación adecuada.
- La mayoría de pacientes requieren alto soporte transfusional y son refractarios al tratamiento convencional, siendo habitual la realización de esplenectomía.

Bibliografía.

- Das SS, Chakrabarty R, Zaman RU. Caracterizaciones inmunohematológicas y clínicas de la anemia hemolítica autoinmune mixta. Asian J Transfus Sci. 2018 Jul-Dec; 12(2):99-104
- Smith EC, Kahwash N, Piran S. Manejo de la anemia hemolítica autoinmune mixta cálida/fría: informe de un caso y revisión de la literatura actual. Representante del caso Hematol. 24 de julio de 2023;2023:1381861
- Barros MM, Langhi Jr DM, Bordin JO. Anemia hemolítica autoinmune: desafíos y soluciones transfusionales. Revista Internacional de Medicina Clínica Transfusional. 2017; 5:9-18

Póster 19



TRANSFORMACIÓN DE LINFOMA LINFOCÍTICO DE CÉLULA PEQUEÑA B A LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO: UN CASO DE SÍNDROME DE RICHTER EN PACIENTE CON IBRUTINIB

Amparo Avaria Navalón¹, Isidro Machado², Marcos Melián Sosa³, Claudia Salazar Lozada¹, Víctor Traves Zapata², Tatiana Ugalde Catarinella³

¹ Servicio de Hematología, Fundación Instituto Valenciano de Oncología ² Servicio de Anatomía Patológica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología ³ Servicio de Oncología Médica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología



INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Richter (SR) es una entidad poco frecuente (2-9%) que consiste en el desarrollo de un linfoma agresivo de células grandes o, menos frecuentemente, linfoma Hodgkin (5-10%) o linfoma de células T, en el contexto de una leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de célula pequeña subyacente.¹ La mediana hasta la transformación es de 2 a 5 años y se debe sospechar ante un rápido deterioro clínico con síntomas B, progresión adenopática, esplenomegalia y aumento de lactato deshidrogenasa (LDH). Los pacientes que desarrollan un SR mientras reciben terapia dirigida, como los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), tienen aún un peor pronóstico.²

CASO CLÍNICO

Paciente de 80 años sin alergias conocidas ni hábitos tóxicos con antecedente de hiperplasia prostática benigna en tratamiento con dutasterida/tamsulosina. En 2016, se diagnosticó de neoplasia vesical de alto grado con infiltración muscular, adenopatías mesentéricas y retroperitoneales. Se decidió protocolo de preservación vesical con resecciones transuretrales múltiples.

En julio del 2017, hallazgo de nódulos pulmonares bilaterales que, dada su distribución, planteó el diagnóstico diferencial entre un síndrome linfoproliferativo con adenopatías intrapulmonares versus metástasis. A la exploración, buen estado general, asintomático, sin adenopatías palpables ni megalias. Análiticamente, linfopenia (860/ μ L) y leve elevación de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT). β_2 -microglobulina de 3170 μ g/L con LDH normal. El PET-TC evidenció adenopatías hipermetabólicas supra e infradiaphragmáticas y una captación difusa del parénquima pulmonar que, en el contexto clínico, podría corresponder con una infiltración linfomatosa (figura 1.A). Se realizó biopsia del nódulo pulmonar y posterior EBUS sin evidencia de malignidad. Ante cuadro poliadenopático de origen no filiado y negativa del paciente a una biopsia quirúrgica, se acordó seguimiento.

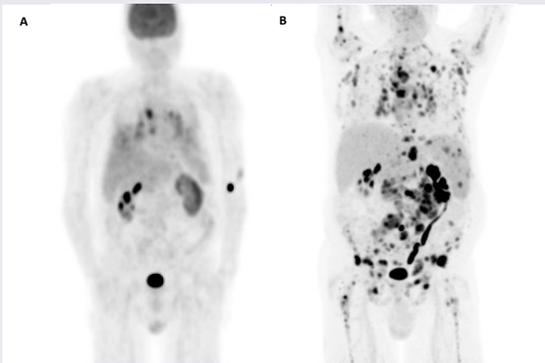


Figura 1. Tomografía por emisión de positrones (PET-TC). (A) Septiembre 2017. Adenopatías hipermetabólicas supra e infradiaphragmáticas, nódulos pulmonares bilaterales y captación metabólica difusa del parénquima pulmonar. (B) Noviembre 2022. Progresión de síndrome linfoproliferativo con afectación ganglionar, pulmonar y ósea.

En TC de septiembre de 2019, nódulos pulmonares estables, pero crecimiento de adenopatías en mesenterio y retroperitoneo. Se decidió biopsia de adenopatía abdominal que confirmó el diagnóstico de linfoma linfocítico de célula pequeña sin criterios estrictos de tratamiento y negativa del paciente.

En agosto 2020, cuadro de deterioro del estado general, anorexia, pérdida de peso y sudoración profusa. TC del 25/08/20 con crecimiento de las adenopatías cervicales, supraclaviculares, axilares, mediastínicas, hiliares, retrocraurales, mesentéricas, retroperitoneales, ilíacas e inguinales con nódulos peritoneales y esplenomegalia. Ante criterios de alta carga tumoral y síntomas B, se inició tratamiento con ibrutinib 420 mg/día previa valoración cardiológica. Alcanzó una respuesta parcial mantenida con buena tolerancia y resolución de la sintomatología.

Como complicaciones, ingresó del 20 al 27/06/22 por neumonía retrocardíaca. En control radiológico, empeoramiento de las condensaciones pulmonares por lo que se suspendió el tratamiento.

Ingresó nuevamente el 01/09/22 por astenia y derrame pleural. Se realizó toracocentesis con citología de líquido pleural sospechosa, pero no concluyente, de malignidad. Se solicitó un TC y posteriormente PET-TC que confirmaron la progresión (figura 1.B). Se realizó biopsia por aguja gruesa de adenopatía axilar con hallazgos anatomopatológicos sugestivos de linfoma asociado a virus de Epstein-Barr (VEB) con células grandes aisladas que recordaban las células de Hodgkin. Ante sospecha de transformación tipo Richter variante Linfoma de Hodgkin (LH), pero material insuficiente para el diagnóstico diferencial, el 12/01/23 se practicó exéresis de adenopatía que confirmó la sospecha con visualización de numerosas células de Reed-Sternberg y sus variantes (figura 2). El estudio por biología molecular mostró resultado T policlonal gamma y resultado B biclonal.

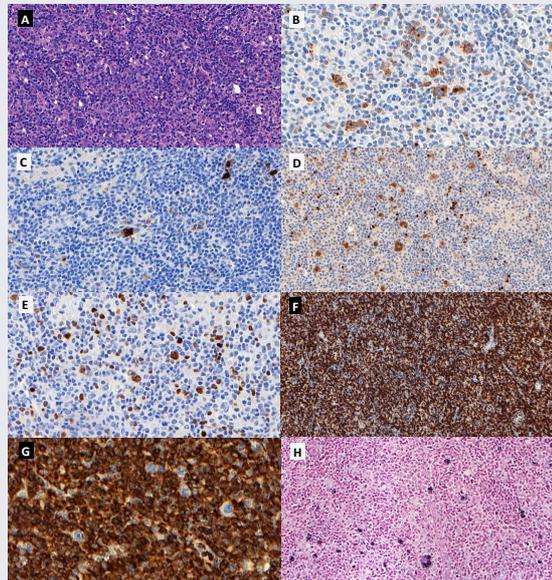


Figura 2. Biopsia quirúrgica de ganglio linfático. (A) H&E. Se observan numerosas células de Reed-Sternberg y sus variantes acompañadas de algunos histiocitos y escasos eosinófilos. (B) CD 30. Positividad citoplasmática y golgiiana en células de Hodgkin. (C) CD15. Positividad en células tipo Reed-Sternberg. (D) PAX5. Positividad débil y focal. (E) MUM1. Tinción intensa en células de Hodgkin. (F) CD43. Tinción intensa y difusa en el infiltrado linfoidal. (G) CD45. Positividad intensa con ausencia de tinción de las células tipo Reed-Sternberg. (H) EBV CISH. Tinción positiva nuclear en células de Hodgkin.

El paciente ingresó el 21/01/23 en situación de anasarca con TC que objetivó aumento en número y tamaño de las adenopatías junto con ascitis sin causa vascular subyacente. Citología del líquido ascítico con abundantes linfocitos maduros sin visualización de células de Hodgkin.

El 24/01/23, se inició quimioterapia según esquema ABVD. En PET-TAC interin, disminución del tamaño y metabolismo en adenopatías supra e infradiaphragmáticas, también en la afectación esplénica, pulmonar y ósea, SD 3 en probable respuesta completa metabólica. En PET-TAC tras fin de tratamiento, se evidenció progresión de enfermedad. Ingresó en noviembre de 2023 por infección aguda por virus de la hepatitis B (VHB), se inició tratamiento con tenofovir. Actualmente en situación de progresión metabólica, ante ausencia de adenopatías biopsiables e infección aguda por VHB, se decidió actitud expectante y control con PET-TC en 2 meses.

DISCUSIÓN

Dentro de los factores de riesgo para SR se incluye la mutación en TP53 o delección en 17p, inactivación de CDKN2A/B y mutaciones en NOTCH1 asociadas a IGHV no mutado, trisomía 12 y estereotipia del BCR.³ En la variante de LH, el VEB se ha encontrado en las células malignas de de Hodgkin/Reed-Sternberg en la mayoría de los pocos casos reportados.⁴ Dada la escasa evidencia, se aconseja valorar la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos, en particular aquellos casos que han desarrollado un SR mientras recibían un inhibidor de BTK como el ibrutinib.⁵⁻⁷



Referencias

Póster 20

XVIII
REUNIÓN ANUAL
avhh
Benicàssim
6-9/ Febrero 2024

**CENTRE DE TRANSFUSIÓ
COMUNITAT VALENCIANA**

DE LA DONACIÓN A LA TRANSFUSIÓN: PROCESAMIENTO ANUAL DE SANGRE TOTAL EN LA COMUNITAT

Jürgen Solís Ruiz, Belén Vera García, M^a Jesús Vayá Esteban, Mar Luis-Hidalgo, Miriam Collado Cebrián, Ángel Giménez Richart, Héctor Sarmiento Palao, Andrés Fernández Ruiz, M^a Isabel Ortiz de Salazar, Luis Larrea González, Cristina Arbona Castaño

Centre de Transfusió de la Comunitat Valenciana

INTRODUCCIÓN

Los componentes sanguíneos y los hemoderivados son una parte fundamental de la terapéutica moderna. En nuestro entorno, su suministro depende de la donación altruista. En contexto, en el año 2022 hubo 171.529 donaciones de sangre total a partir de 116.267 donantes en el año 2022.

OBJETIVOS

Presentar el procesamiento aplicado a las unidades de sangre total recibidas en el año 2023 y valorar los resultados de producción de los diferentes componentes sanguíneos.

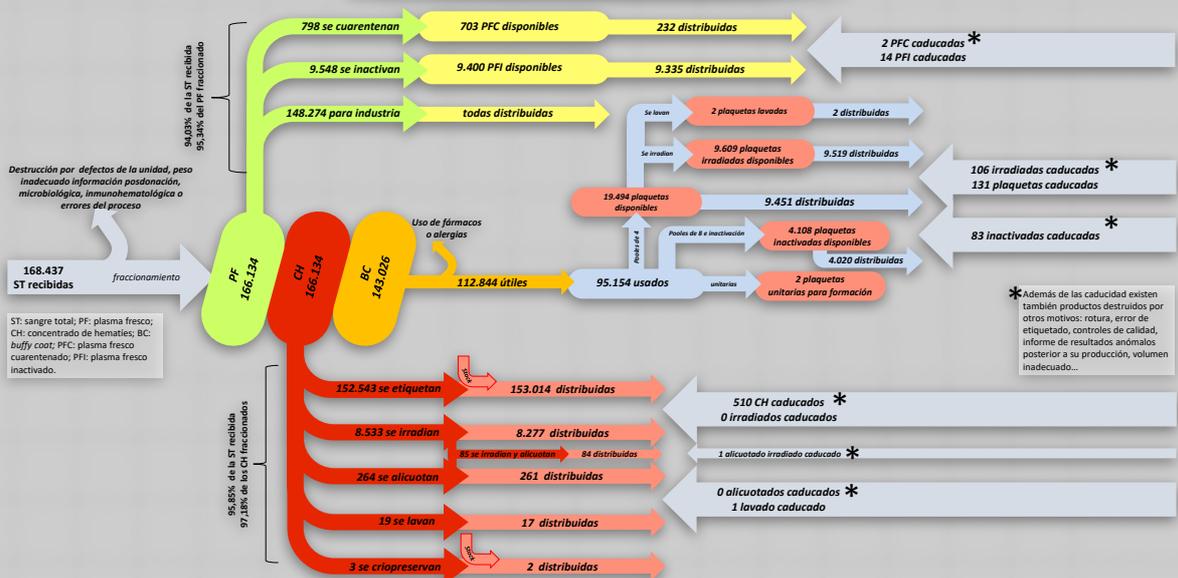
MATERIALES Y MÉTODOS

Se obtuvieron inicialmente todas las operaciones realizadas por nuestro programa de gestión (*Hematos*) desde el 01-01-2023 hasta el 31-12-2023, considerándose cada operación una sola vez por producto. Ha de contemplarse que la existencia de un stock inicial y posterior imposibilita la coincidencia exacta de productos distribuidos más destruidos y los disponibles.

Se seleccionaron únicamente las unidades de sangre total donadas, excluyéndose las plaquetas y plasmas de aféresis. Por este motivo la cantidad de plasma cuarentenado no refleja la totalidad del disponible. Posteriormente se registró cada transformación de producto hasta su etiquetado definitivo (disponible para distribución) y se comparó con la distribución a hospitales de cada tipo de producto para el mismo periodo.

Se recogen también las unidades caducadas en nuestro centro por tipo de producto y la destrucción por otras causas.

RESULTADOS



CONCLUSIONES

- La calidad de las donaciones permite fraccionar una gran parte de las mismas, si bien existe espacio de mejora en la producción de plasma y hematias a partir de las unidades fraccionables (97,18% de CH y 95,34% de PF).
- La mayor parte del PF se dedica a industria, siendo la producción de PFI ajustada a necesidades y de PFC a stock. La mayor demanda de hemoderivados requerirá de la obtención de plasma por aféresis.
- La caducidad de plaquetas irradiadas y caducadas debe reducirse con un mejor ajuste de producción y distribución.
- Las cantidades de CH necesarias en la Comunitat Valenciana se ajustan a las donaciones, considerando el stock mantenido en el CTCV.
- La producción de CH y plaquetas que requieren tratamientos adicionales sigue siendo necesaria pese a su escasa cuantía, siendo su producción centralizada una posible ventaja ante la misma.

Póster 21



MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y MANEJO INTERDISCIPLINAR DEL SÍNDROME DE VEXAS: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

Albeza Miralles, Gema; Ruiz Simón, Silvia; Conesa García, Venancio; Romero Casanova, Alberto; Marín Jimenez, Francisca; López Pérez, Eugenia; López Abadía, Emma; Gonzalez Fernandez, Joan Alfons. Mompel Sanjuan, Ángela;
Servicio Hematología y Hemoterapia de Hospital General Universitario Elche, Alicante, España.

INTRODUCCIÓN

El síndrome VEXAS (vacuolas, enzima E1, ligado al cromosoma X, autoinflamatorio, somático) es una enfermedad recientemente identificada por Beck y colaboradores en 2020 que se origina por variantes somáticas patogénicas en heterocigosis en el gen UBA1, en el codón p.Met41 de los progenitores hematopoyéticos. Este gen se localiza en el cromosoma X y codifica para la enzima ubiquitina 1, que interviene en el proceso de degradación de proteínas mal plegadas por la vía del proteasoma. A pesar de que la mutación tiene lugar en progenitores hematopoyéticos, en sangre periférica se encuentra restringida a la línea mielo-monocítica, lo que sugiere que las células mieloides mutadas sobreviven, no ocurriendo lo mismo con los linfocitos UBA1 mutados que son destruidos en médula ósea.

Clinicamente presentan síndromes autoinflamatorios como el síndrome de Sweet, policondritis recidivante, poliarteritis nodosa, arteritis de células gigantes o fiebre recurrente, generalmente refractarias a tratamiento. A nivel analítico se observa anemia macrocítica (96-100%), con elevación de reactantes de fase aguda y en médula ósea rasgos displásicos, siendo la vacuolización en precursores mieloides y eritroides lo más característico. A nivel hematológico destacan las citopenias y los fenómenos trombóticos. Un 25-55% presentan un síndrome mielodisplásico (SMD), sin embargo UBA1 no es un gen que se encuentra recurrentemente mutado en los SMD y se desconoce su patogenia en dicha patología.

El pronóstico es desfavorable con una mortalidad de un 40% por disregulación inmune y fallo medular. El tratamiento consiste en inmunomoduladores para control tanto del cuadro inflamatorio como de la naturaleza clonal de la enfermedad, siendo la Azacitidina hasta el momento el fármaco más utilizado. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos se considera la única opción curativa en casos seleccionados.

CASO CLÍNICO

Varón de 70 años, ex-fumador, obesidad tipo I, intervenido por fístula perianal en el 2000. Como antecedentes familiares, refiere hermano con Ca colon fallecido a los 55 años. Padre fallecido por cáncer hepático y madre por IAM.

En 2008 es valorado por Medicina Digestiva y diagnosticado de Enfermedad de Crohn (EC), iniciándose tratamiento con mesalazina y adicionalmente con corticoides e inmunosupresores (Azatioprina y 6MP) con mal control de la enfermedad. En 2009, concomitantemente a dicho proceso, el paciente es valorado por Reumatología por dolor lumbar con diagnóstico de sacroileítis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En 2014 ingresa en Digestivo por suboclusión intestinal con estenosis que precisa de intervención por Cirugía General y reinicio de 6MP.

En Enero de 2020 ante persistencia de RFA (PCR 10-20 mg/L, VSG 19) y dolor axial intermitente que interfiere el sueño nocturno es reevaluado por Reumatología con diagnóstico de sacroileítis bilateral grado 3, con mala respuesta al tratamiento. Por este motivo, en consenso con Medicina Digestiva se inicia Adalimumab a dosis de inducción y mantenimiento con 40 mg sc/2 semanas presentando mejoría de espondiloartritis pero con episodios de eritema y dolor en manos y rodillas, que mejoraron al añadir corticoides y metotrexate (junto con ácido fólico).

En abril de 2023 es valorado por primera vez en el Servicio de Hematología por anemia macrocítica (Hb 10, VCM 106, Vit B12 normal) y leucopenia, con plaquetas normales. Se solicita AMO que muestra médula ósea normocelular con ocasionales rasgos displásicos en serie eritroide y granulocítica con 1-2% de blastos y presencia de vacuolas con predominio en serie mieloides. Por ello, se solicita estudio del gen UBA1, confirmándose la variante patogénica (VAF 34%). Ante dicho diagnóstico, se suspende Metotrexate y Adalimumab, se inicia soporte transfusional y tratamiento con Azacitidina 75 mg/m² durante 7 días cada 28 días, asociado a análogos de la eritropoyetina. En seguimiento posterior, buena respuesta del paciente con mantenimiento de cifras de hemoglobina, sin precisar soporte transfusional y actualmente en seguimiento con Azacitidina.

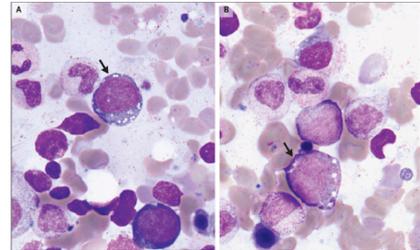


Imagen 1: Aspirado medular hipercelular con displasia multilineal y presencia de numerosos precursores mieloides y eritroides vacuolados.

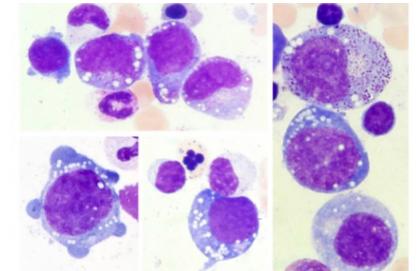


Imagen 2: Tinción de Wright-Giemsa staining de AMO con vacuolas en un mieloblasto (A), y un promielocito (B).

CONCLUSIONES

- Es una patología relativamente nueva y más frecuente en varones adultos que debe sospecharse por la presencia de displasia, citopenias y procesos inflamatorios intercurrentes.
- Se recomienda la detección de mutaciones en UBA1 en pacientes adultos con inflamación sistémica, trastornos hematológicos y vacuolización de células precursoras mieloides y eritroides para ayudar al diagnóstico precoz del síndrome y mejorar el pronóstico.
- Disminuir el tiempo entre los síntomas y el diagnóstico genético permite considerar un trasplante alogénico de médula ósea en fases tempranas de la enfermedad.
- En el caso del paciente que presentamos, se confirmaban todas las características clínicas de dicho síndrome, a excepción de la trombopenia.
- Los pacientes que presentan mielodisplasia y precisan de soporte transfusional se benefician de tratamiento con Azacitidina.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. David B Beck , Marcela A Ferrada , Keith A Sikora, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. N Engl J Med. 2020 31;383(27):2628-2638.
2. Koster MJ, Samec MJ, Warrington KJ. VEXAS Syndrome-A Review of Pathophysiology, Presentation, and Prognosis. J Clin Rheumatol. 2023 Sep 1;29(6):298-306.

Póster 22



Neumonitis inducida por ibrutinib en pacientes con leucemia linfática crónica

Autores: Hueso García, Jose Antonio; Carrascosa Mastell, Patricia; Mas Esteve, Eva; Castillo Valero, Inmaculada; Bernat Pablo, Silvia; Guinot Martínez, María.
Hospital Universitario La Plana, Vila – Real, Castellón.

Uno de los grupos de fármacos con mayor efectividad en el tratamiento de la leucemia linfática crónica (LLC-B) son los inhibidores de tirosinkinasa de Bruton, siendo estos fármacos efectivos en primera línea y en recaída. Dentro de ellos, ibrutinib es el fármaco del que disponemos mayor experiencia (inhibidor de primera generación). El perfil de toxicidad de ibrutinib se caracteriza por afectación cardiovascular (hipertensión arterial, fibrilación auricular), predisposición al sangrado e infecciones. Las complicaciones del tracto respiratorio diferentes a las infecciones no han sido registradas en los ensayos clínicos. Casos de neumonitis intersticial se publicaron en los años previos. Dada la escasez de datos recogemos nuestra experiencia en esta complicación poco frecuente.

Caso 1

Varón de 77 años diagnosticado de LLC-B en septiembre del 2018, estadio III/C.

- FISH al diagnóstico negativo (p53, ATM, Tri12, 13q-, 13q14).
- Sep. 2018: rituximab y bendamustina (RB).
- Sep. 2020 (progresión): ibrutinib 420 mg/día.

En noviembre de 2021, inicia cuadro de disnea y tos sin signos de sepsis o infección respiratoria. Dados los hallazgos tomográficos y ausencia de signos de infección se inicia tratamiento con prednisona oral 60 mg cada 24h y se retira ibrutinib mejorando la clínica y los signos radiológicos.

El paciente permanece sin tratamiento dada estabilidad clínica hasta febrero de 2023 cuando se objetiva progresión de su enfermedad y se inicia tratamiento de tercera línea con acalabrutinib.

Caso 2

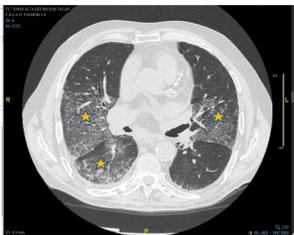
Varón de 54 años diagnosticado de LLC-B en enero de 2020, estadio III/C.

- FISH al diagnóstico: 13q- positivo.
- Oct. 2020: ibrutinib 420 mg/día.

En Marzo de 2022, presenta cuadro de tos, leve disnea y astenia sin expectoración ni fiebre, no signos de infección.

Se retira tratamiento con ibrutinib y se inicia prednisona 60 mg/día hasta resolución de síntomas con desaparición de infiltrados.

Dada la estabilidad y control de su enfermedad, el paciente permanece sin tratamiento hasta septiembre de 2023 en que se inició tratamiento con acalabrutinib por progresión.



TAC (19/11/21): se objetivan áreas parcheadas de vidrio deslustrado y engrosamiento intersticial tipo reticular bilaterales y difusos signos de fibrosis sugestivos de neumonitis intersticial no específica.



TAC (23/3/22): signos de fibrosis pulmonar con resolución del patrón en empedrado.



TAC (8/3/22): áreas parcheadas de vidrio deslustrado en parénquima pulmonar LSD y LID.



TAC (14/6/22): sin hallazgos patológicos.

La neumonitis intersticial secundaria a ibrutinib es un efecto secundario de baja frecuencia que no se recoge en los estudios pivotaes. Aparece en los pacientes tanto en primera como en sucesivas líneas de tratamiento. Su mecanismo etiopatogénico no es conocido. Su incidencia en nuestro centro ha sido de 2 de 26 pacientes tratados (7,6%). El tratamiento que se aplica en estos casos consiste en retirada definitiva del fármaco desencadenante y administración de corticoides hasta la resolución de los síntomas y hallazgos radiológicos.

- ✓ La neumonitis intersticial es una complicación infrecuente tras tratamiento con ibrutinib.
- ✓ Su incidencia no es conocida ni se conocen los factores desencadenantes.
- ✓ Debe entrar en el diagnóstico diferencial dentro de los casos de insuficiencia respiratoria en los pacientes con LLC-B y tratamiento con ibrutinib.
- ✓ El tratamiento más usado es la retirada permanente del ibrutinib junto con tratamiento esteroideo.
- ✓ No suele aparecer con otros inhibidores.

Bibliografía:

- Ficha técnica Imbruvica.
- Anthony R. Mato et al: Ibrutinib- induced pneumonitis in patients with chronic lymphocytic leukemia Blood 2016. vol127 1064 – 1067
- Sven Jungmann et al: A patient with non- hodgkin lymphoma and nonspecific interstitial pneumonia during ibrutinib therapy. Doi 10,1155/2017/5640186
- Debora M. Stephens et al: How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia Blood 2019. vol 133 1298-1307

Póster 23

ANTI-TRBC1 (JOVI-1). UN MARCADOR DE CLONALIDAD T EN CITOMETRÍA DE FLUJO



Delgado S¹, Suárez M¹, Carril A¹, Bataller A¹, Cordón L¹, Sempere A¹, Andreu R¹, Martín B, Linares L¹.

1. Hospital Universitari i Politècnic La Fe

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

A diferencia de la clonalidad de células B, que se evalúa por citometría de flujo (CMF) en función de la expresión de cadenas kappa y lambda, la clonalidad T se evaluaba hasta ahora con las alteraciones fenotípicas en las células linfoides T neoplásicas, que pueden ser indistinguibles de las células T reactivas, esto supone que el diagnóstico de los síndromes linfoproliferativos T (SLPC-T) sea un reto.

El estudio de la clonalidad T por el análisis del reordenamiento del receptor de célula T (TCR) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), aunque es un test útil, no proporciona información sobre el tamaño ni el fenotipo del clon expandido.

En los últimos años se está usando un anticuerpo monoclonal anti-TRBC1 (JOVI-1), que puede ser utilizado como marcador para la evaluación de clonalidad de las células T $\alpha\beta$ por CMF. Este anticuerpo se une a la fracción C1 de la cadena β del TCR. Los linfocitos T $\alpha\beta$ van a presentar uno de los dos dominios, excluyentes entre sí (TRBC1 y TRBC2), de la cadena β que se selecciona aleatoriamente en el reordenamiento del gen TRB durante la diferenciación de la célula. Las células T $\alpha\beta$ normales o reactivas mostrarán una positividad tanto para TRBC1 como para TRBC2 (TRBC1 negativo), mostrando una expresión polipéptica por CMF, mientras que las monoclonales o malignas mostrarán una expresión monotípica.

Nuestro objetivo principal ha sido realizar un análisis descriptivo de los resultados de la determinación de TRBC1 por CMF en sangre periférica, médula ósea o adenopatía para evaluar la clonalidad T. El objetivo secundario ha sido comparar los resultados obtenidos por CMF y por PCR.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el Hospital La Fe, entre marzo y diciembre de 2023, se ha utilizado anti-TRBC1 (clon JOVI-1) en CMF para evaluar la clonalidad de célula T en muestras de 30 pacientes con sospecha de SLPC-T. El anticuerpo monoclonal anti-TRBC1 fue incluido en un panel de anticuerpos de 8 fluorescencias, con otros 7 anticuerpos monoclonales para identificar células T (CD2/CD3/CD4/CD5/CD8/CD7 y CD45). Las muestras marcadas con este panel de anticuerpos fueron analizadas por un citómetro de flujo FACS CANTO (Becton Dickinson) con el software de análisis Infocyt.

RESULTADOS

	Muestra	Clonalidad por PCR	Clonalidad por CMF
Pancitopenia a estudio	MO	Policlonal	Policlonal
	MO	ND	Policlonal
LLC	MO	Oligoclonal	Clonal
LDCGB	MO	Policlonal	Policlonal
Linfadenitis reactiva	Adenopatía	Policlonal	Policlonal
	Adenopatía	Policlonal	Policlonal
Linfocitosis reactiva	SP	Policlonal	Policlonal
	SP	Policlonal	Policlonal
	SP	Oligoclonal	Policlonal
	SP	Oligoclonal	Policlonal
	SP	Oligoclonal	Policlonal
	SP	ND	Policlonal
	SP	ND	Policlonal
SLPC-T	MO	Clonal	Clonal
	SP	ND	Clonal
	SP	ND	Clonal
	SP	ND	Clonal
	SP	Clonal	Clonal
	SP	Clonal	Clonal
	SP	Oligoclonal	Clonal
LLGG	SP	Oligoclonal	Clonal
	SP	Oligoclonal	Clonal
Síndrome de Sèzary	SP	Clonal	Clonal
Linfoma T	SP	Clonal	Clonal
Linfoma T cutáneo	SP	ND	Clonal

Tabla 1. Evaluación de la clonalidad T por PCR y CMF

De los 30 pacientes cuyas muestras fueron estudiadas, 11 (36,66%) son mujeres y 29 (63,33%) son hombres. En 5/30 (16,66%) el análisis se llevó a cabo en médula ósea (MO), en 2/30 (6,66%) en una adenopatía y el resto 23/30 (76,66%) en sangre periférica (SP). En 19/30 (63,33%) se realizó además la evaluación de la clonalidad de célula T mediante PCR. En cuanto a los diagnósticos, 11/30 (36,66%) pacientes tenían un SLPC-T no especificado, 8/30 (26,66%) una linfocitosis reactiva, 2/30 (6,66%) una linfadenitis reactiva, 2/30 (6,66%) una leucemia de linfocitos grandes granulares, 2/30 (6,66%) una pancitopenia a estudio y el resto de pacientes 5/30 (13,33%) fueron diagnosticados de leucemia linfática crónica (LLC), linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), linfoma T angioinmunoblástico, linfoma T cutáneo y síndrome de Sèzary.

	Medianas
% Linfocitos de la CTN	43,05%
% Linfocitos T CD3 del total de linfocitos	88,9%
% Linfocitos T CD4 de los LT	41%
% Linfocitos T CD8 de los LT	28,5%
% Linfocitos B CD19 del total de linfocitos	5%
% Linfocitos NK CD16 del total de linfocitos	3%

Tabla 2. Distribución de las poblaciones linfocitarias en las muestras estudiadas

La mediana de leucocitos en sangre periférica de los pacientes en el momento de la evaluación fue de 9.740/mm³ y la mediana de linfocitos de 3.730/mm³.

CONCLUSIONES

Aunque el número de muestras evaluadas es pequeño, el uso del anti-TRBC1 es una herramienta útil para distinguir entre células T clonales y reactivas. Los resultados de la CMF son concordantes con los del análisis molecular. Además, estos resultados son similares a los reportados en la bibliografía publicada hasta ahora y nos permiten obtener una caracterización fenotípica de la población clonal T.

Póster 24

PROYECTO LOLA-TAO:

ESTUDIO DE VIABILIDAD DE APLICACIÓN DE UN ASISTENTE VIRTUAL DE VOZ BASADO EN INTELIGENCIA ARTIFICIAL (IA) PARA EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR (FA) EN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL (TAO)

Cristina Antón-Maldonado, Beatriz Sánchez-Quiñones, Nataly Ibarra, Amparo Santamaría
Hospital Universitario Vinalopó de Elche

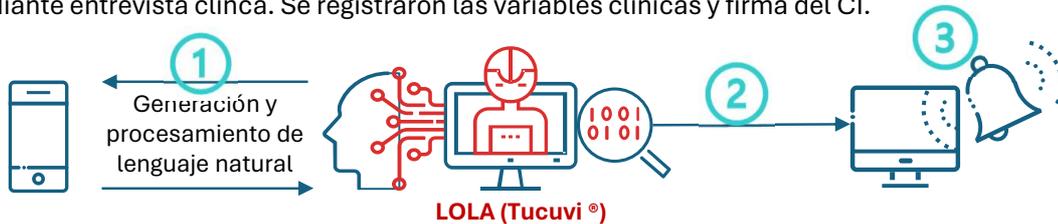
INTRODUCCIÓN

La FA es la arritmia cardíaca más frecuente y principal causa de ictus. Para reducir el riesgo de padecer un ictus se requiere un estricto control del TAO. Los asistentes virtuales pueden ser útiles para el seguimiento de patologías crónicas sin aumentar la carga asistencial.

OBJETIVO: Evaluar la viabilidad de la utilización de un asistente virtual de voz basado en IA en el seguimiento de pacientes con FA y TAO.

MATERIAL Y MÉTODOS

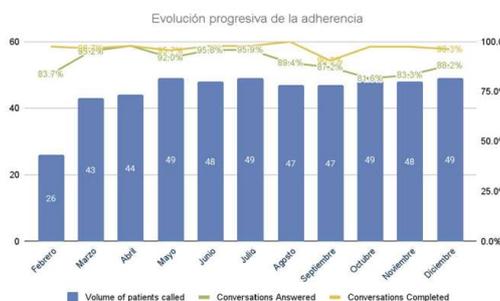
Diseño: estudio observacional prospectivo entre febrero y diciembre de 2023. Se utilizó a LOLA, un asistente virtual basado en IA para el seguimiento de pacientes con FA y TAO. Se diseñó un protocolo de preguntas y respuestas múltiples por parte del equipo médico. Se seleccionó a los pacientes como casos consecutivos de la consulta de hematología mediante entrevista clínica. Se registraron las variables clínicas y firma del CI.



1. Los pacientes son llamados por LOLA.
2. Codificación de respuestas en la base de datos.
3. Generación de alarmas clínicas e intervención por parte del médico responsable.

RESULTADOS

Participaron 53 pacientes con una mediana de edad de 75 años (RIQ 34-90) y un 32% (16) fueron mujeres. De las 567 llamadas, **se contestaron el 90%** con una duración total de 111 horas y una duración media de 3 min. La adherencia se mantuvo a lo largo de todo el seguimiento (Ver Fig.1)



Problemas identificados:

- 14 pacientes TRT < 65%
- 6 pacientes con al menos 1 sangrado
- 21 pacientes refieren al menos 1 olvido de medicación.

Cuestionario de satisfacción:

- El 97,4% de los pacientes recomendaría a LOLA.
- El 97% de los pacientes ha dado una puntuación igual o superior a 4 sobre 5.

CONCLUSIONES

Estos datos confirman la viabilidad de la utilización de un asistente virtual de voz basado en IA para el seguimiento de los pacientes con FA y TAO, con una elevada tasa de alcance, adherencia y satisfacción de los pacientes. Además de su utilidad para detección de problemas clínicos.

Póster 25

A PROPÓSITO DE UN CASO: DETECCIÓN DE ANTI-D NATURAL EN UN NIÑO

avhh.org

Clara Sopeña, Brais Lamas, Ana Belén Gálvez, Mariángeles Ovejero, Inmaculada Trull, Lidia Navarro, Pilar Solves
Banco de Sangre, H. La Fe

LaFe
Hospital Universitari i Politècnic

CASO CLÍNICO

Niño varón de 12 años → ingresa para tratamiento neuroquirúrgico de displasia cortical por epilepsia resistente a farmacoterapia

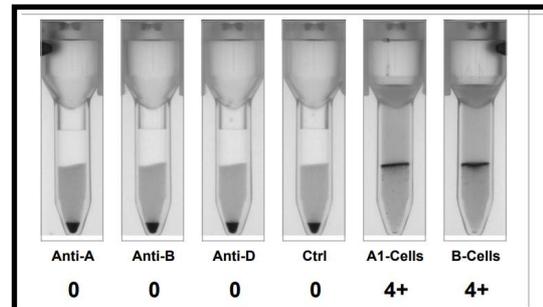
- **Antecedentes:** embarazo controlado, parto eutócico a término. Periodo perinatal e infancia temprana sin incidencias, calendario vacunal al día.

Debut de epilepsia a los 2 años, con crisis frecuentes, retraso escolar y trastorno del comportamiento.

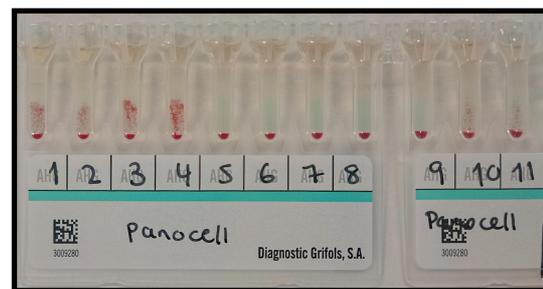
- **Tratamiento:** Carbamacepina, Lacosamida, Brivaracetam y Metilfenidato.

Al ingreso, como parte de las pruebas de preoperatorias, se realiza estudio inmunohematológico:

- **Grupo sanguíneo:** O, Rh negativo
- **Escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI)** con y sin enzimas: *positivo 4+*
- **Coombs directo:** *negativo*
- **EAI en tarjeta neutra (a 22°):** *negativa*
- **3 paneles de confirmación**, con y sin enzimas: se *identifica anticuerpo anti-D*
- **Adsorciones con hemáties Rh positivos:** *negativas*
- Estudio para descartar **anti-G:** *negativo*



Grupo AB/D hemático y sérico realizado en Ortho Vision®



Tarjeta de confirmación con Panocell®, se identifica anti-D

DISCUSIÓN

Se confirmó por varias técnicas que nuestro paciente presentaba un anticuerpo anti-D.

- Corroboramos con la familia y el Banco de Sangre del hospital de origen que el paciente no había recibido transfusiones ni era portador de trasplante de órgano sólido.

- Revisamos la literatura disponible, hallando tan solo cuatro artículos publicados en los que se describe la presencia de anti-D en individuos Rh negativo sin antecedentes de embarazo, transfusión ni trasplante. En otros artículos se describe la presencia de auto-anti-D como causante de enfermedad hemolítica en individuos Rh positivo o con fenotipo D parcial, distintos a nuestro caso en el que el sujeto es Rh negativo y no hubo evidencia de la presencia de autoanticuerpo ni de enfermedad hemolítica.

- Como mecanismo causal, se ha propuesto que la hemorragia fetomaterna de madres Rh positivas pueda causar inmunización del recién nacido, sin embargo, varios casos descritos en la literatura, así como nuestro paciente, son hijos de madre Rh negativa y por tanto carecen, hasta donde sabemos, de estímulo que justifique la aparición del aloanticuerpo.

CONCLUSIONES

Se detectó un anticuerpo anti-D natural en paciente Rh negativo sin exposición a estímulo inmunogénico previo que lo justifique. Esto es una ocurrencia extremadamente rara, y aún se desconoce el mecanismo causal.

Póster 26

DOSIS BAJAS DE CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO SON EFICACES Y SEGURAS PARA LA REVERSIÓN URGENTE DE ANTICOAGULANTES ORALES.



Ortiz-Salvador Pedro.¹; Cejalvo Andújar, M^a José¹; Cortés Ortega, Omara¹; Pérez Serrano, Sergio¹; Gonzalez Gutierrez, Laura¹; Juan Marco, M^a Luz¹; Tolosa Muñoz, Alejandra¹; Ribas García, Paz¹; Fernández Llavador, M^a José¹; Panero Ruiz, Miriam¹; Fernández Zarzoso, Miguel¹; Donato Martínez, Eva¹; Marco Buades, Josefa¹; García Fera, Ana¹; Tejada Chaves, Christian¹; Beltrán Gómez, Elena¹; Sayas Lloris, M^a José¹

¹ Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia

INTRODUCCIÓN y OBJETIVOS:

El concentrado de complejo protrombínico (CCP) es frecuentemente utilizado en la práctica clínica en el manejo de pacientes anticoagulados con hemorragia activa grave o procedimientos invasivos no demorables. Está contemplado en ficha técnica para la reversión urgente de pacientes anticoagulados con fármacos dicumarínicos, no obstante en la práctica clínica se emplea también en pacientes anticoagulados con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) con efecto anti-Xa por no disponer del antídoto específico para estos fármacos.

La dosis viene establecida en la ficha técnica para su empleo con dicumarínicos (Tabla 1). No está estandarizado su uso para reversión ACOD anti-Xa, proponiéndose en la literatura dosis entre 25 y 50 UI/Kg. En la práctica clínica se individualiza la dosis en función del riesgo trombotico y hemorrágico del paciente (tiempo transcurrido desde la última toma, motivo de anticoagulación, entre otros). Debido a ello existe una gran variabilidad en las dosis de CCP empleadas. No obstante estos ajustes no se basan resultados de ensayo clínico, y tampoco se ha comprobado su eficacia ni su repercusión en los eventos tromboticos secundarios.

El objetivo de este trabajo fue recoger las dosis de CCP empleadas en nuestro centro para reversión tanto de ACOD anti-Xa como en dicumarínicos, evaluando eficacia y seguridad.

MATERIAL y MÉTODOS:

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo realizado en un hospital terciario entre noviembre 2021 y diciembre 2023. Variables recogidas: edad, motivo de anticoagulación y fármaco anticoagulante, causa de reversión urgente, datos analíticos pre y post reversión (Hb, Plaquetas, Creatinina, PTr, APTT, Fibrinógeno), dosis de CCP y peso del paciente, éxito de la reversión, complicaciones tromboticas en los siguientes 15 días a la reversión y mortalidad en 15 días. Se definió éxito de la reversión como cese de sangrado objetivado en las 12h posteriores a la administración o posibilidad de realización de procedimiento sin complicaciones hemorrágicas. Se analizó en cada uno de los subgrupos (dicumarínicos y ACOD) la relación entre dosis de CCP y cese de sangrado, trombosis o muerte, y se comparó la eficacia y seguridad de dosis inferiores a las establecidas en comparación con las dosis recomendadas.

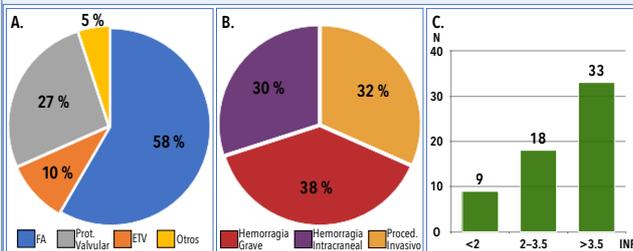
INR inicial	Dosis CCP (UI/Kg)
2 - 2.5	22.5 a 32.5
2.5 - 3	32.5 a 40
3 - 3.5	40 a 47,5
>3.5	>47,5

TABLA 1: Dosis CCP según ficha técnica.*1

RESULTADOS y DISCUSIÓN:

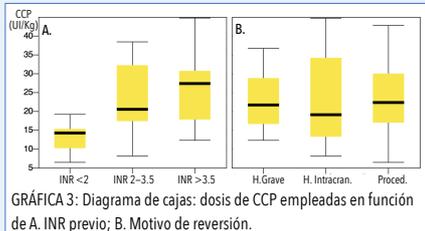
Se incluyeron 103 pacientes con una media de edad de 78 años (47-98). El motivo de la reversión fue: hemorragia intracranial (35%), hemorragia vital grave no intracranial (35,9%), necesidad de realizar procedimiento invasivo (29,1%). La dosis media de CCP (UI/kg) fue de 21,67 (5,81-44,78). Hasta en un 81,6% (84) de los pacientes revertidos presentaron un cese de sangrado en las 12 horas posteriores de la administración o pudo realizarse un procedimiento urgente sin complicaciones hemorrágicas. Únicamente 1 paciente presentó un evento trombotico (accidente isquémico vascular cerebral). El 14,6% (15) de los pacientes fallecieron en los 15 días posteriores a la reversión. Las causas de éxitos fueron persistencia hemorrágica (3 pacientes), resangrado (1 paciente), accidente isquémico cerebral (1 paciente) y otros procesos no relacionados con el sangrado.

DICUMARÍNICOS (60)



GRÁFICA 1: Características de los pacientes incluidos en tratamiento anticoagulante con dicumarínicos. A. Motivo de anticoagulación. ; B. Motivo de reversión con CCP; C. INR previo a la reversión.

Los pacientes anticoagulados con dicumarínicos (60) presentaban las características representadas en la Gráfica 1. Tal y como se muestra en la gráfica 3 la dosis de CCP fue elegida en base al INR previo, sin que la causa de la reversión afectase a la decisión de la dosis a administrar.

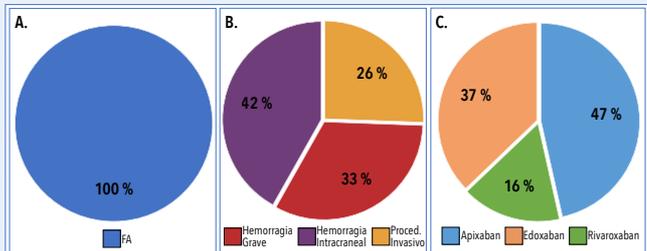


GRÁFICA 3: Diagrama de cajas: dosis de CCP empleadas en función de A. INR previo; B. Motivo de reversión.

No se observan diferencias estadísticas en eficacia dependiente de la dosis administrada (P=0,148; regresión logística).

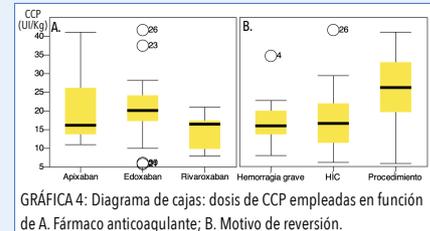
Entre los pacientes anticoagulados con dicumarínicos el 90% (54) de los pacientes recibieron dosis inferiores a las indicadas en ficha técnica, difiriendo una media de -42% respecto a la dosis calculada. Pese a ello la reversión fue efectiva en el 85% (51) de los pacientes. Se produjo un caso de trombosis, en un paciente que recibió dosis infraterapéutica. No se observan diferencias estadísticamente significativas en función de si la dosis recibida fue la indicada en ficha técnica o inferior en eficacia o mortalidad (P=0,27 y P=0,28 respectivamente, Chi²).

ACOD (43)



GRÁFICA 2: Características de los pacientes incluidos en tratamiento anticoagulante con Anti-Xa. A. Motivo de anticoagulación. ; B. Motivo de reversión con CCP; C. Fármaco Anti-Xa.

Los pacientes anticoagulados con fármacos anti-Xa (43) presentaban las características representadas en la Gráfica 2. Tal y como se muestra en la gráfica 4 no influyeron en la dosis de CCP administradas ni el fármaco anticoagulante ni el evento causa de la reversión.



GRÁFICA 4: Diagrama de cajas: dosis de CCP empleadas en función de A. Fármaco anticoagulante; B. Motivo de reversión.

No se observan diferencias estadísticas en eficacia dependiente de la dosis administrada (P=0,121; regresión logística).

Entre los pacientes anticoagulados con Anti-Xa el 79,1% (34) de los pacientes recibieron dosis inferiores a las recomendadas. Pese a ello la reversión fue efectiva en el 76,7% (33) de los pacientes. No se produjo ningún caso de trombosis. No se observan diferencias estadísticamente significativas en función de si la dosis recibida fue la indicada en la literatura o inferior en eficacia o mortalidad (P=0,07 y P=0,18 respectivamente, Chi²).

CONCLUSIONES:

La reversión de la anticoagulación farmacológica empleando CCP resultó exitosa en el 81,55% de los casos. Las dosis empleadas para reversión fueron muy heterogéneas abarcando un amplio rango, pese a ello no se demostraron evidencias significativas en la eficacia o mortalidad dependientes de dosis. La dosis empleada tanto en pacientes anticoagulados con dicumarínicos como en pacientes anticoagulados con ACOD anti-Xa fue en gran proporción de los casos inferior a las recomendadas. Pese a ello no se vieron afectadas efectividad ni mortalidad de forma estadísticamente significativa entre los pacientes que recibieron la dosis recomendada y los que recibieron dosis inferiores. Estos resultados deben confirmarse en un mayor tamaño muestral.

*1. Datos extraídos de ficha técnica Octaplex, pueden variar las recomendaciones en función de la preparación comercial.

Póster 27



Síndrome de Bernard-Soulier: un diagnóstico inesperado ante una PTI, con necesidad de antiagregación y anticoagulación.

Autores: Brais Lamas Rodríguez¹, Clara Sopeña Pell-Ilderton¹, Ana Belén Gálvez Ruíz¹, Mar Luis Hidalgo², Fernando Ferrando Gosp¹, Amando Blanquer Cots¹, Antonio Moscardó Martínez¹, Santiago Bonanad Boix¹, Saturnino Haya Guaita¹, Ana Rosa Cid Haro.¹

¹Servicio de Hematología y hemoterapia. Unidad de Hemostasia y trombosis- Hospital Universitari i Politècnic La Fe

²Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana (CTCV).

INTRODUCCIÓN

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es un trastorno adquirido con un diagnóstico de exclusión. Dentro de la patología a descartar se encuentran ciertas trombocitopatías como el Síndrome de Bernard-Soulier (SBS). Este es un trastorno hereditario extremadamente infrecuente (1 caso/millón de habitantes), de herencia autosómica recesiva que produce una alteración en el receptor plaquetar GPIb/IX, al que se une el factor de von Willebrand en la fase de adhesión plaquetar. Los pacientes con este síndrome presentan diátesis hemorrágica importante, plaquetas grandes y trombocitopenia leve/moderada.

CASO CLÍNICO

Varón de 67 años con PTI en valoración para trasplante hepático (TH), que es remitido para estudio por múltiples episodios de hemorragias digestivas (HDA) en los últimos meses.

ANTECEDENTES:

Antecedentes personales:

- PTI diagnosticada en la infancia. Desde el diagnóstico ha precisado acudir a urgencias y hospitalización en numerosas ocasiones, principalmente por epistaxis y sangrado oral, y en los últimos años por HDA. Se ha trasfundido en múltiples ocasiones con concentrados de hematíes y plaquetas (CP).
- Tras fallo a varias opciones terapéuticas se realiza esplenectomía con 37 años.
- A los años pierde el efecto y comienza con romiplostin con el que se mantiene en la actualidad.
- Cirrosis por VHC con hepatocarcinoma.

Antecedentes familiares:

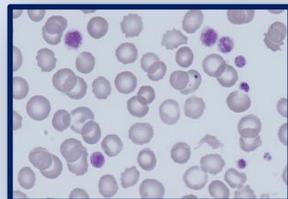
- Tía materna con PTI, sin otros antecedentes hemorrágicos.

ENFERMEDAD ACTUAL:

Ante la posibilidad de someterse a un TH, se remite a nuestra unidad por clínica hemorrágica importante a pesar de un número razonable de plaquetas, principalmente en forma de HDA achacadas a úlcera duodenal inicialmente y actualmente a angiodisplasia. Destaca en su historia plaquetas de gran tamaño, con recuento en analizadores convencionales muy bajas (< 20.000/mm³) y mediante determinación de antígeno plaquetar en torno a 90.000/mm³. Se reevalúa el caso.

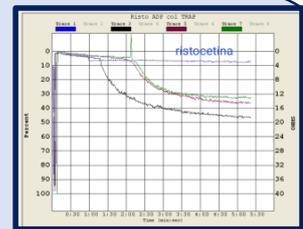
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS:

Frotis SP: Trombopenia sin presencia de agregados. Se ven megatrombocitos



Agregación plaquetar:

Agregaciones disminuidas frente a todos los agonistas con ausencia total de aglutinación con ristocetina.



Citometría de Flujo: Total ausencia de expresión del receptor GPIba.

Estudio genético: HOMOCIGOTO para la variante c.1480dupA en el gen GP1BA (descrita como PATOLÓGICA).

Con estos resultados se concluye que se trata de un Síndrome de Bernard-Soulier.

Dado que ha sido sometido a numerosas transfusiones de CP, solicitamos **estudio de anticuerpos (ACs) antiplaquetares** por el CTCV: Se detectan ACs anti-HLA sin excesiva trascendencia clínica y ACs anti-HPA (GPIb), con posibilidad de búsqueda de donantes compatibles.

Valorados riesgos/beneficios se decide realizar el TH.

TRASPLANTE HEPÁTICO: Se transfunden 3 CP previos a la intervención, que sucede sin incidencias importantes de sangrado salvo hematoma subcapsular en lóbulo hepático derecho con autorresolución.

ANTIAGREGACIÓN: debido a la aterosclerosis de la arteria hepática del receptor se decide antiagregar al paciente por el riesgo de pérdida del injerto con AAS 100 mg/24 horas. No ha presentado problemas de sangrado desde entonces.

FIBRILACIÓN AURICULAR (FA): Al mes del TH presenta FA paroxística. Cardiología indica al inicio anticoagulación, pero dado que se encuentra en ritmo sinusal y sus antecedentes, se decide conjuntamente dejar sin anticoagular.

CONCLUSIONES:

1. La PTI debe diagnosticarse por descarte y en pacientes refractarias o con clínica hemorrágica, no justificada por el número de plaquetas, se debería volver a plantear diagnósticos alternativos.
2. En caso de sangrado o cirugía, los pacientes con SBS se tratan inicialmente con transfusión de CP. Se debe descartar en estos pacientes la presencia de ACs anti- plaquetares si han sido sometidos a múltiples transfusiones.
4. En caso de precisar antiagregación y anticoagulación hay que individualizar en cada caso el balance beneficio/riesgo.

Póster 28



LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON EVOLUCIÓN INESPERADA

C. Játiva; F. Hernández, O. Mompel; A. Cámara; Monzón M., M. Orero; R. Collado, M. Ibáñez; M. Roig; P. Ibáñez; MJ. Lis; R. García Serra; M. Linares
 Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

A recordar: “El 80% de los casos de CB de LMC son de estirpe mieloide y hasta en el 20% de estirpe linfoide. Concretamente, la transformación de una LMC a una CB de estirpe promielocítica es un hallazgo extremadamente raro de la que solo hay descritos menos de 25 casos en la literatura y en su mayoría, son casos publicados en la era previa a los ITK. “

Caso clínico

Presentamos un paciente con crisis blástica (CB) promielocítica a los 9 meses de iniciar tratamiento con un inhibidor de tirosinasa (ITK) de segunda generación, Nilotinib. Tras alcanzar respuesta hematológica completa (RHC) al mes y respuesta molecular mayor (RMM) a los 6 meses, presenta pancitopenia y pérdida de la RMM con la sospecha diagnóstica de evolución hacia leucemia aguda/CB. El estudio de médula ósea mostró una médula hipocelular (Imagen 1 y 2) con un 66% de células de mediano tamaño con núcleo lateralizado y citoplasma basófilo con granulación en su interior compatibles morfológicamente con promielocitos atípicos (Imagen 3 y 4).

El estudio por citometría de flujo mostró un 35% de celularidad mieloide CD45 positivo débil, CD34 y HLA-DR negativo, CD117 positivo con expresión intensa de mieloperoxidasa y CD33, CD13 y CD64 positivos, todo ello compatible con promielocitos atípicos (Imagen 5).

Tras confirmarse morfológicamente el diagnóstico de CB promielocítica se inició tratamiento quimioterápico siguiendo el protocolo PETHEMA para leucemia promielocítica aguda (LPA) de bajo riesgo (ATO-ATRA) y se cambió de ITK a Ponatinib, dado el mejor perfil de seguridad en cuanto a las interacciones con ATO-ATRA. La FISH en interfase en la impronta de la biopsia de médula confirmó la presencia de la t(15;17)(q24;q21)/PML::RARA y la citogenética reveló que el 8% de las células analizadas presentaban un cariotipo diploide alterado con presencia en el mismo clon de las translocaciones t(9;22)(q34;q11.2)/BCR::ABL1 y t(15;17)(q22;q21)/PML::RARA. De manera retrospectiva, se estudió si la t(15;17) ya estaba presente al diagnóstico inicial de LMC o era una adquisición *de novo*: la FISH de la t(15;17) sobre las improntas de la biopsia inicial lo descartó.

Paralelamente y tras confirmar la pérdida de respuesta al tratamiento con ITK, se solicitó el estudio de mutaciones ABL1 donde se observaron dos variantes con resistencia a Nilotinib, Imatinib y Ponatinib pero con sensibilidad a Bosutinib: la variante c.757T>C;p.Tyr253His con una VAF de 46% y la variante c.1075T>A;p.Phe359Val con una VAF del 1.2%. Por ello, se decidió cambiar Ponatinib por Bosutinib.

Actualmente, el paciente se encuentra en remisión morfológica y molecular completa de la LPA, en RMM de la LMC y recibiendo la primera consolidación con ATO-ATRA.

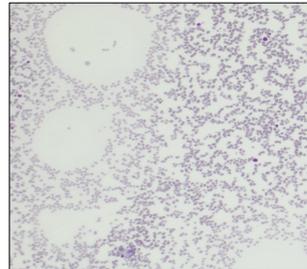


Imagen 1. AMO 10x.

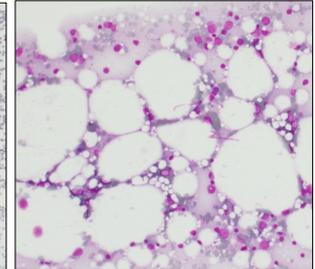


Imagen 2. Impronta de biopsia medular 10x.

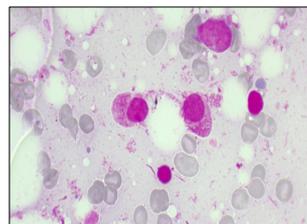


Imagen 3. Impronta de biopsia medular 100x.

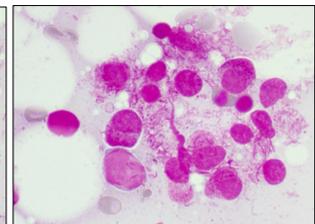


Imagen 4. Impronta de biopsia medular 100x.

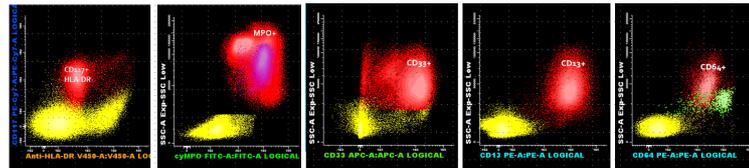


Imagen 5. Citometría de flujo al diagnóstico de la CB promielocítica.

Discusión

Hoy en día más del 95% de los pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica (LMC) se diagnostican en fase crónica (FC). La enfermedad dejada a su libre evolución progresa a fases avanzadas, primero a fase acelerada con un comportamiento más agresivo y finalmente a crisis blástica (CB). No obstante, en ocasiones la progresión de la enfermedad cursa directamente de FC a CB sin fase de aceleración. Actualmente, en la era de los ITKs la tasa anual de progresión a CB en LMC se ha reducido de un 20% a un 1% por año. Por otro lado, con los ITK se ha aumentado el tiempo de supervivencia de la LMC tras el diagnóstico de CB de 3-4 meses a 7-11 meses. El 80% de los casos de CB de LMC son de estirpe mieloide y hasta en el 20% de estirpe linfoide. Concretamente, la transformación de una LMC a una CB de estirpe promielocítica es un hallazgo extremadamente raro de la que solo hay descritos menos de 25 casos en la literatura (5) y en su mayoría, son casos publicados en la era previa a los ITK.

Tras la revisión de 21 casos de CB promielocítica documentados en la literatura se ha observado un mayor predominio masculino con una relación hombre/mujer de 3,2:1, hallazgo que se mantiene en la LMC. Además, los hombres desarrollaron CB a una edad promedio más temprana (38 años ± 17) que las mujeres (64 años ± 22 años). En estos pacientes, el tiempo promedio desde el diagnóstico inicial de LMC hasta la CB promielocítica fue de 30 meses, similar al reportado en la CB no promielocítica.

En general, en la situación de CB se recomienda comprobar si existen anomalías citogenéticas asociadas (ACA) y mutaciones genéticas en el gen ABL1. La frecuencia de las ACA al diagnóstico se encuentra entre el 5-10%, aumentando hasta un 80% en situación de CB. Las ACA más frecuentes son: trisomía 8, trisomía 19, cromosoma Filadelfia doble e isocromosoma 17q. La European Leukemia Net (ELN) considera que la adquisición de ACA durante el seguimiento y tratamiento de la enfermedad (evolución clonal), no presentes al diagnóstico, se considera fase acelerada y fracaso del tratamiento.

En situaciones de pérdida de respuesta molecular, hematológica y citogenética es fundamental la detección de mutaciones ABL1 por secuenciación masiva de nueva generación (NGS) para dirigir la selección y optimización del tratamiento de la LMC. Son mucho más frecuentes en fases tardías y especialmente en la resistencia secundaria en LMC FC donde pueden llegar a un 25-30%, pero asciende hasta un 70-80% de pacientes en CB. En general, se recomiendan los ITK de segunda generación cuando hay mutaciones puntuales en BCR::ABL1. Además, es también imprescindible la detección de las mutaciones ABL1 en casos de fallo de tratamiento pues las mutaciones puntuales en el dominio cinasa de BCR::ABL1 son la principal causa de resistencia a ITK generando una disminución de la afinidad de unión del ITK.

En cuanto al tratamiento de la CB, el objetivo es el retorno a la FC o la inducción de una verdadera remisión citogenética y/o molecular. Para ello, se propone administrar quimioterapia tipo leucemia aguda seguida de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (alo-TPH).

Conclusiones

1. La CB promielocítica es una entidad extremadamente rara de la que existen muy pocos casos descritos en la literatura y la mayoría son en la era pre-ITK con ligero predominio en varones jóvenes y con un promedio desde el diagnóstico inicial de LMC de 30 meses.
2. A nivel morfológico y molecular se comporta de manera similar a la LPA de novo, sin embargo, el pronóstico podría ser peor.
3. En cuanto al tratamiento, se debe administrar la quimioterapia establecida para LPA conjuntamente con un ITK. La indicación de alo-TPH puede ser discutible ya que no está claramente establecida.

Contacto: crisjasa5@gmail.com

Agradecimientos: (G-S, R) ACIF/2021/169



Póster 29



TROMBOSIS DE VENAS PULMONARES: ¿UN TROMBO EN UNVASO EQUIVOCADO?

Rodríguez-Gálvez P, Micó M, Morell J, Martí S, Soler-C, Rivada-M, Morello-D, Martí-E.
1. Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Valencia, España

INTRODUCCION

La trombosis venosa pulmonar (TVP), es una enfermedad rara pero potencialmente letal; su incidencia no está clara, ya que la mayor parte de la literatura incluye reportes de casos. El retraso en el diagnóstico puede conducir a complicaciones tales como: infarto pulmonar, edema pulmonar, insuficiencia ventricular derecha y embolia periférica. Entre las etiologías posibles, puede ocurrir después de procedimientos quirúrgicos que involucren manipulación de vasos pulmonares, como en la lobectomía o en la ablación por radiofrecuencia para la fibrilación auricular. Las causas no iatrogénicas incluyen: tumor maligno, fibrilación auricular, trombo en la aurícula izquierda, mediastinitis, crisis de drepanocitosis y traumatismo. Recientemente se ha asociado a la infección por COVID-19. La patogenia de la TVP a partir de un tumor no está clara, aunque se han postulado teorías como: extensión directa del tumor a la vena, la compresión de la vena por el tumor, daño endotelial por invasión tumoral o un estado de hipercoagulabilidad.

PRESENTACION DEL CASO

Varón de 21 años con antecedente de asma bronquial y diagnóstico en 2014 de Linfoma de Hodgkin de predominio linfocitario nodular, estadio IIA (adenopatías axilar, subpectoral y supraclavicular derechas) en respuesta metabólica completa tras tratamiento de primera línea con CVPx3, con un intervalo libre de enfermedad de 8 años. Además, trombosis venosa profunda izquierda (femoro-poplítea-peronea) en 2020, con inicio de HPMB a dosis terapéuticas durante 6 meses, con suspensión posterior e inicio de AAS 100 mg/día. Durante el seguimiento de la TVP, se realizó estudio de trombofilia que resultó negativo, así como control ecográfico de la trombosis a los 6 meses, con desaparición de la misma a nivel femoral, con persistencia de cambios de trombosis crónica en la vena femoral superficial y persistencia de la trombosis a nivel poplíteo y tibial anterior.

En 2021, es valorado en Urgencias por cuadro respiratorio con desaturación, disnea a mínimos esfuerzos y tos no productiva, refractario a tratamiento con broncodilatadores y corticoterapia iniciadas con sospecha de crisis asmática. El paciente se encontraba en seguimiento por Neumología y se había realizado previamente un TC de tórax con identificación de una trombosis bilateral de venas pulmonares con signos de hipertensión pulmonar. Se había administrado 2 dosis de la vacuna Astrazeneca frente a la Covid-19 entre los meses de febrero y junio 2021.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Pruebas complementarias al diagnóstico:

- Bioquímica:** Urea 45 mg/dL, Creatinina 1 mg/dL, Sodio 140 mmol/L, Potasio 4,4 mmol/L; Hemograma: Hb 15 g/dL, VCM 91,4 fl; Leucocitos 6,5 x10⁹/L, Neutrófilos 5,3 x10⁹/L, Linfocitos 2,4 x10⁹/L, Monocitos 0,4 x10⁹/L, Plaquetas 372 x10⁹/L; **Hemostasia:** TP 12,1 seg, INR 1,1, IQ 63%, TTPA 22,8 seg, TTPA ratio 0,8, Fibrinógeno 338 mg/dL; **Gasometría arterial:** pH 7,38, paCO₂ 37,5, paO₂ 64,8, HCO₃ 22,9. **Radiografía de tórax:** infiltrado intersticial basal bilateral; **PCR de Covid-19:** negativa. **TC TORAX:** aumento de tamaño y trombosis de las venas pulmonares derechas y vena pulmonar inferior izquierda. Parénquima pulmonar en vidrio deslustrado parcheados. Arterias pulmonares permeables. Ventriculo derecho de mayor tamaño que el izquierdo como signo de hipertensión pulmonar. Ganglios mediastínicos reactivos.

Pruebas complementarias de seguimiento:

- TC CERVICO-TORACO-ABDOMINO-PÉLVICO:** Trombosis de venas pulmonares bilaterales conocidas. Ganglios mediastínicos sin cambios. No adenopatías patológicas. Bazo e hígado normales. **PET-TC:** adenopatías hipermetabólicas en regiones paratraqueal superior derecha, inferior derecha, subcarinal y en hilos pulmonares. Infiltrado intersticial en ambos pulmones con débil metabolismo difuso de probable carácter inflamatorio. **Fibrobroncoscopia EBUS con PAAF:** muestra sin identificarse células grandes atípicas. Estudio inmunofenotípico sin evidencia células CD30 positivas. **PET-TC:** Engrosamiento pleural derecho con aumento en su metabolismo y derrame pleural ametabólico asociado. Disminución del metabolismo en adenopatías mediastínicas. **Biopsia de adenopatía mediante mediastinoscopia:** ganglio linfático bien encapsulado, arquitectura conservada. Linfadenitis reactiva inespecífica. Ausencia de células malignas. **Dosificación de Inmunoglobulinas:** IgG 1.063 mg/dL; IgM 256 mg/dL; IgA 99 mg/dL. **Estudio de trombofilia:** Anticuerpos antifosfolípidos negativos. ATIII, proteína C y S en rango. Mutaciones del factor V Leiden y protrombina no mutados. Hemogloblinuria paroxística nocturna negativo. JAK2 no mutado. **Estudio NGS:** dos mutaciones de probable origen germinal en el gen ATM, la primera de ellas probablemente patogénica y la segunda de carácter benigno: ATM Exon 58 NM_000051.4:c.8481 T>G p (Phe2827Leu) 43,47%; ATM Exon 56 NM_000051.4:c.8156 G>A p (Arg2719His) 43,14%.

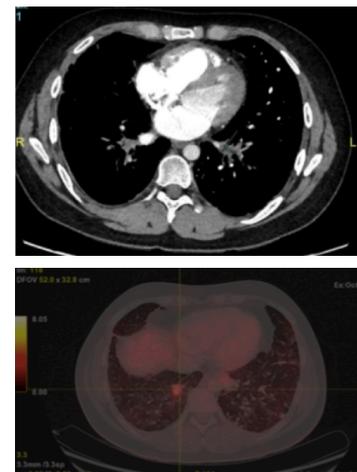
EVOLUCION

Ante trombosis en venas pulmonares se inició anticoagulación con HBPM, ajustando la dosis por hemoptisis de repetición. Se realizó un TC toraco-abdomino-pélvico, así como un PET/TC para descartar recaída del linfoma, con punción mediante EBUS sin células malignas. Se realiza un nuevo PET/TC ante aparición de derrame pleural en el seguimiento radiológico, junto a mediastinoscopia con biopsia de adenopatía mediastínica, compatible con linfadenitis reactiva inespecífica y descartando recaída de su linfoma. Se realizó estudio de trombofilia completo que resultó negativo, y dada la localización inusual de la trombosis y tras haber descartado recaída de linfoma, se amplió estudio con HPN, mutación JAK2 y estudio por NGS. Ante dos episodios trombóticos no provocados, sin factores de riesgo aparentes, se mantuvo anticoagulación con Apixaban 5 mg/12h sin complicaciones hemorrágicas. Tuvo que ser sometido a un trasplante bipulmonar en 2023 por signos de HTP y sobrecarga cardíaca derecha.

DISCUSION

El caso presentado supone un reto ya que es un paciente joven, sin causa aparente de enfermedad tromboembólica, sin confirmación de recaída de linfoma. Respecto a la vacunación frente a la Covid-19, los vacunados afectados por trombosis con trombocitopenia manifestaron casos severos de trombosis, incluyendo sitios inusuales como trombosis de senos venosos cerebrales, venas esplánicas, y trombosis arterial concomitante con trombocitopenia, y presencia de anticuerpos anti factor 4 plaquetario (anti-PF4). En nuestro paciente se descartó dada la ausencia de disminución de la cifra plaquetar y la negatividad del anti-PF4.

Sobre la mutación en ATM en estudio NGS, se estima que entre el 0,5 % y el 1 % de la población general son portadores heterocigotos de mutaciones en el gen de la ataxia telangiectasia (ATM), responsable de la ataxia telangiectasia (AT). Se trata de un trastorno multisistémico autosómico recesivo asociado con la ataxia cerebelosa progresiva, la ataxia bulbar telangiectasia, deficiencia inmunológica, inestabilidad cromosómica y predisposición a cánceres linforreticulares. Los portadores heterocigotos del gen ATM, que son clínicamente normales, tienen una mayor susceptibilidad al cáncer (alrededor de un 25%), particularmente cáncer de mama y linfomas, incluida la enfermedad de Hodgkin. En nuestro caso el paciente es doble heterocigoto con una mutación probablemente patológica y otra benigna relacionada con linfoma de Hodgkin en la infancia. No hemos encontrado relación de esta mutación con eventos trombóticos. Las enfermedades inflamatorias crónicas como la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso y el síndrome de Behçet se asocian con la activación de la coagulación y un mayor riesgo de tromboembolismo venoso. El asma también se ha asociado con actividad procoagulante y antifibrinolítica en las vías respiratorias. Existen estudios que han relacionado el riesgo de trombosis pulmonar en pacientes con asma, aunque no hemos encontrado bibliografía que asocie la trombosis venosa pulmonar y asma. Desafortunadamente, no existe un consenso de expertos sobre el manejo óptimo de la trombosis de vena pulmonar debido a la falta de datos de alta calidad. La anticoagulación sistémica se recomienda en todos los casos.



TC tórax (imagen sup): trombosis de venas pulmonares;
PET/TC (imagen inf): adenopatía hilio-mediastínicas hipermetabólicas

BIBLIOGRAFIA

- Chaya G, Vishnubhatta P. Pulmonary vein thrombosis: A recent systematic review. *Cureus* [Internet]. 2017;9(1):e993. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7755/cureus.993>
- Talagi M, Tsuchida R, Oguchi K, Shigeta T, Nakada S, Shimizu K, et al. Identification and characterization of polymorphic variations of the ataxia telangiectasia mutated (ATM) gene in childhood Hodgkin disease. *Blood* [Internet]. 2004;103(11):283-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-01-0054>
- Leonhardt LP, Pervez A, Tang W, Arnen M. A Unique presentation of pulmonary vein thrombosis in a patient with rapidly progressive metastatic pelvic myxofibrosarcoma. *Cureus* [Internet]. 2022;14(9):e28887. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7755/cureus.28887>
- Goddard SA, Tran DQ, Chan MF, Honda MN, Weidenhaff MC, Triche BL. Pulmonary vein thrombosis in COVID-19. *Chest* [Internet]. 2021;159(6):e361-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.064> Página 85. Zoller B, Proustard M, Memon AA, Sundquist J, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in patients with asthma: a nationwide case-control study from Sweden. *Eur Respir J* [Internet]. 2017;49(2):1601014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01014-2016>
- Buonfante A, Andrieng A, Baker AT, Borad M, Crawford N, Dogné J-M, et al. Understanding thrombosis with thrombocytopenia syndrome after COVID-19 vaccination. *NPI Vaccines* [Internet]. 2022;7(1):141. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/npi141-022-00069-8>
- Naravande S, Vinod NR, Joshi M. A case of pulmonary vein thrombosis associated with treatment of omalizumab. *J Invest Med High Impact Case Rep* [Internet]. 2017;5(3):2324709617724176. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2324709617724176>

Póster 30

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN REMISIÓN COMPLETA CON MIELEMIA, A PROPÓSITO DE UN CASO

Martí S. 1, Remigia M.J. 1, Pastor-Galán I.1, Arroyo. I.1, Soler G.1, Rivada M.1, Morell J.1, Micó M.1, Rodríguez P.1, Fernández B.1, Munuera I.1, Martínez C.1, Carretero C.1, Calabuig M.1, Tormo M.1, Ferrer B.1, Coll P.1, Ara J.1, Martí I.1, Villamón E.1, Serrano A.1, Mellado I.1, Montolio E.1, Solano C.1, Amat P.1.

1- Hematología, Hospital Clínico universitario de Valencia, INCLIVA, Valencia, España.



CASO CLÍNICO

Varón de 46 sin antecedentes médicos ni familiares de interés que es diagnosticado en septiembre de 2020 de una leucemia mieloide aguda (LMA) con inv(16) según la 4ª edición de la OMS tras presentar en una analítica de control una bicitopenia con neutropenia, trombopenia leve y monocitosis; con un frotis de sangre periférica (SP) en el que se observaban un 26% de blastos de hábito mieloide.

El estudio se completó con la realización de un mielograma que fue diagnóstico de una leucemia aguda mieloblástica con maduración de la 4ª edición de la OMS. Presentaba un cariotipo con presencia de una deleción de 7q34, inversión del cromosoma 16 y trisomía del cromosoma 22; por biología molecular se detectó el reordenamiento de *CBFB::MYH11* y por NGS una mutación en el gen *c-KIT*.

Recibió tratamiento de inducción y tres ciclos de consolidación según el protocolo vigente en ese momento alcanzando una respuesta completa que se mantuvo durante el seguimiento durante 2 años y 7 meses.

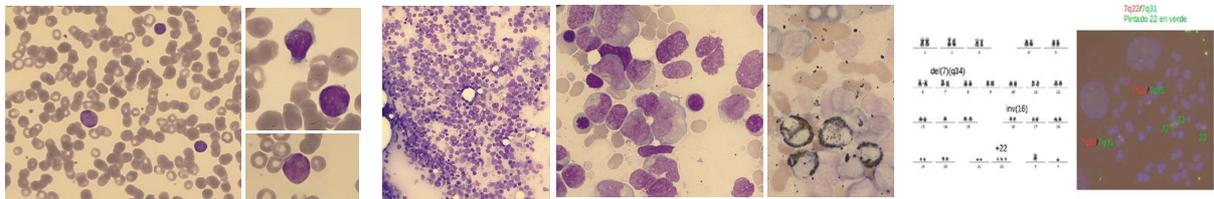


Imagen 1: Frotis SP. Imagen 2: Hematopoyesis normal desplazada por presencia de un infiltrado de blastos, algunos de ellos con granulación y bastones de Auer, algunos con imagen en hachazo y otros con invaginaciones en huella digital ("cup-like"). Imagen 3: citogenética convencional.

En febrero de 2023, presenta en un hemograma de control un ascenso de granulocitos inmaduros mostrando en el frotis de SP un 5% mieleemia. En abril del 2023 se observó la presencia de leucocitosis y discreta anemia. En la morfología de SP destacaba un aumento de la mieleemia (superior al 10% de los leucocitos), un conteo de monocitos inferior al 10%, displasia llamativa en la serie granulocítica y un 14% de blastos. Dados los antecedentes del paciente, la sospecha inicial fue de una recaída de su LMA con inv(16).

Tras completar el estudio, por citogenética se detectaba un cariotipo aneuploide distinto al del diagnóstico con presencia de una monosomía del cromosoma 7 (45, XY, -7[20] vs 47, XY, del(7)(q34), inv(16)(p13q22), +22[20] del diagnóstico). En el FISH no se detectaba la inversión del cromosoma 16 presente al diagnóstico y sí se observaba una monosomía del cromosoma 7 en el 75% de los núcleos analizados. Por biología molecular el reordenamiento *CBFB::MYH11* del diagnóstico de LMA fue negativo y por NGS no se detectaba la mutación en el gen *c-KIT* sino que se detectó una mutación en el gen *SETBP1* con una VAF elevada (43.4%). Se realizó una biopsia de médula ósea, siendo esta muy hipercelular, característica de neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica con una marcada hiperplasia de megacariocitos enanos y fibrosis reticulínica grado 2.

Con todo ello el paciente fue diagnosticado de forma integrada de una segunda neoplasia mieloide, una neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con neutrofilia, post terapia citotóxica de la OMS 5ª edición o leucemia mieloide crónica atípica relacionada con la terapia de la ICC 2022. Finalmente, se inició tratamiento con quimioterapia con FLAG-ida y se realizó un trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica haploidéntico familiar en junio de 2023, encontrándose antes y después del mismo en respuesta completa con ERM negativa, que mantiene en la actualidad.

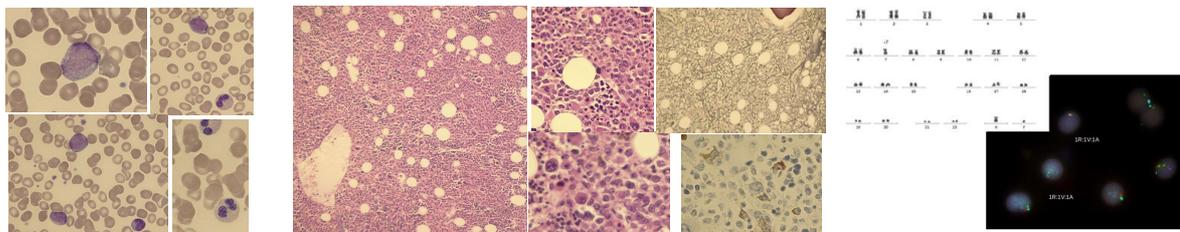


Imagen 1: frotis SP. Imagen 2: Médula ósea hipercelular con marcada hiperplasia de megacariocitos enanos y fibrosis reticulínica grado 2. IHQ CD34: <5%. Imagen 3: citogenética convencional.

CONCLUSIONES

- En hematología, es imprescindible el diagnóstico integrado morfológico, inmunofenotípico y molecular, siendo necesario repetir un estudio completo ante la sospecha de recaída para alcanzar un diagnóstico adecuado.
- Los estudios citogenéticos y moleculares así como la NGS suponen hoy en día un elemento decisivo en el diagnóstico y clasificación de las neoplasias hematológicas.

Póster 31

IMPLANTACIÓN DE LA DETERMINACIÓN DE GRUPO SANGUÍNEO EN UNA SEGUNDA MUESTRA PRETRANSFUSIONAL

Pérez Bravo M; Mas Ochoa C; Lancharro Anchel A; Cáceres Sansaloni A; Garcés Piquer S; Pi Ruano S; Ruiz López A; Benito Mariscal F; Pitarch Puga E; García Cerezo P; Olmos Garzón O; Cortés Sáez M; López Chuliá F;
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Arnau de Vilanova.



1. INTRODUCCIÓN:

El Real Decreto 1088/2005, en los artículos 17 y 18 obliga a realizar el grupo ABO y Rh(D) en todo receptor previo a la transfusión de hemocomponentes. Los estándares del CAT en la 5ª edición, apartado 4.4.3.1.3 recogen que "Cuando no existen antecedentes del paciente en el Servicio de transfusión la determinación del grupo se efectuará en dos muestras independientes". Nuestro servicio de transfusión (ST) propuso instaurar esta segunda determinación, en su propósito de cumplir con todos los estándares CAT para la certificación en el año 2021.

2. OBJETIVOS:

Implantar la determinación del grupo ABO y Rh(D) en la segunda muestra de pacientes sin historia transfusional previa, garantizando la veracidad del grupo ABO y Rh(D) de cara a futuras transfusiones, reduciendo así, el riesgo de incompatibilidad ABO.

3. MATERIAL Y MÉTODOS:

Planificación del proceso y gestión de cambios de nuestro sistema gestión de calidad. *Figura 1.*

Evaluación del impacto:

- Mayor carga laboral y formación a enfermería (responsable de las transfusiones de todo el hospital).
- Implicación del menor número de servicios para facilitar el cumplimiento. Se decide contar con el personal de quirófanos además del propio ST para la extracción de la segunda muestra.

Riesgos:

- Extracción de las dos muestras a la vez y por el mismo personal. Buscando asegurar la extracción en tiempos distintos y por profesionales diferentes.
- Aumentar extracciones al paciente.
- Aumentar reactivos y material con cambios en la planificación pedidos.

Comunicación de partes implicadas:

- Reunión entre la jefa de Servicio de Anestesia, supervisoras de quirófano, hematología y responsable de ST.
- Modificación de aplicación informática Horus e-Blue. Implantación en junio 2021

Quirófanos:

- La 1ª muestra pretransfusional de pacientes sometidos a una cirugía electiva se extrae en el ST.
- El día de la intervención en el quirófano se extrae un tubo de EDTA en los pacientes con petición de pruebas pretransfusionales correctamente identificadas y se remite al ST.
- El ST comprueba el historial y se realiza la segunda determinación de grupo si el paciente tiene solo la primera prueba de grupo.

Servicio de urgencias, la unidad de cuidados intensivos (UCI) y hospitalización:

- La extracción de la segunda muestra será realizada por el ST.

Peticiones urgentes:

- Enfermería del ST extrae la segunda muestra previa a la transfusión, comprobando a pie de cama el ABO en placa. Posteriormente se hace el grupo sero-hemático en el laboratorio y se introduce en el histórico.

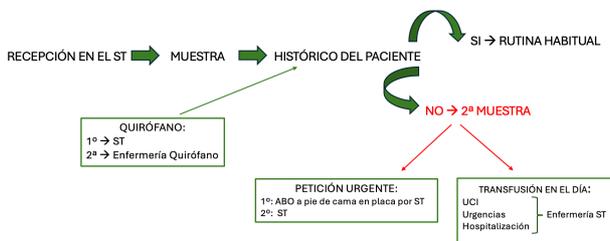


Figura 1.

4. RESULTADOS:

Desde la implantación de este procedimiento en junio de 2021 no se han detectado discrepancias entre el estudio ABO y Rh(D) en la primera y segunda determinación. En el año 2023 se ha objetivado un descenso en el envío de segundas muestras desde quirófano en pacientes que no se transfunden. Actualmente se pretende planificar un cambio en este circuito para el año 2024 que garantice la realización del segundo estudio en pacientes quirúrgicos de forma sistemática.

	2021	2022	2023
1ª MUESTRA	2597	4595	4827
2ª MUESTRA	416	760	425
PACIENTES TRANSFUNDIDOS	1039	1200	1146

Tabla 1.

5. CONCLUSIONES:

- La segunda determinación de grupo ABO y Rh (D) aumenta la veracidad del estudio de grupo en pacientes sin historial previo, por lo que consideramos que es un procedimiento que debe intentar implementarse en los servicios de transfusión.
- La planificación de los cambios facilita la implantación de nuevos procedimientos.
- La revisión y análisis de los resultados permite garantizar el cumplimiento de la acción implantada y la corrección del circuito en caso de falta de adherencia al mismo.

Póster 32



TRATAMIENTO CON AVATROMBOPAG EN TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA: EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Autores: Beltrán Archilés, Dolores; Claros Barrachina, Núria; Mas Esteve, María; Buelvas de la Ossa, Katusca Mercedes; Torres Macías, Monica Lisseth, Freixes García, Alejandro; Espinosa Arnandis, Clara; Blasco Ibañez, Víctor; Cañigral Ortiz, Carolina; Clavel Pia, Juana M^a, Facal Malvar, Ana; Fernandez-Delgado Momparler, Manuel; Freiría Alberte, Carmen; Gascón Buj, Adriana; Serrano Picazo, Luis; Trejos Carvajal, Diana Margarita; García Boyero, Raimundo.

Servicio de hematología y hemoterapia. HGUCS.

Introducción y objetivos:

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida. Se trata de una entidad clínica cuya fisiopatología es compleja. Según la última guía de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la incidencia de PTI es de 0.2-0.4 casos/10.000 habitantes/año. El tratamiento puede ser particularmente difícil en pacientes refractarios a corticoides. En el presente estudio evaluaremos la respuesta de los pacientes de nuestro centro, el Hospital General Universitario de Castellón (HGUCS) al tratamiento con avatrombopag, un agonista del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA) indicado como tratamiento de segunda línea en la PTI y describiremos los efectos adversos hallados.

Métodos:

Se ha llevado a cabo un análisis observacional, longitudinal, retrospectivo y descriptivo de la información recogida en el programa *Orion clinic*[®] de 18 pacientes con PTI tratados con avatrombopag en nuestro centro entre 2022 y 2023. Se ha evaluado la respuesta obtenida al mes, a los 3 meses y a los 6 meses de tratamiento. Se clasifica como respuesta parcial (RP) si se ha producido un recuento de plaquetas por encima de $30 \times 10^9/L$, y respuesta completa (RC) si se alcanzan valores superiores a $100 \times 10^9/L$.

Resultados:

De los 18 pacientes tratados con avatrombopag, 11 eran hombres (61%) y 7 mujeres (38%), con una media de 3 líneas de tratamiento previas [2-7] al inicio de avatrombopag (tabla 1).

De estos 18 pacientes 5 han sido no evaluables (NE), 1 de ellos por exitus a los pocos días de iniciar avatrombopag por hemorragia subaracnoidea (HSA) con 27.000 plaquetas, otro discontinuó el tratamiento a los días de iniciarlo por erupción cutánea en miembros inferiores, siendo este el único efecto adverso registrado en nuestros pacientes. Otra paciente se fue a su país a las dos semanas del inicio del tratamiento, otro actualmente solo lleva dos semanas de tratamiento y en otro paciente se suspendió el avatrombopag a los 18 días del inicio por falta de respuesta con 2.000 plaquetas e ingreso por gingivorragias.

De los 13 pacientes restantes tras 1 mes de tratamiento 2 tuvieron una RP (15%), 6 una RC (46%), y 5 no alcanzaron respuesta (38%).

De los 13 pacientes se pudo evaluar la respuesta a los 3 meses en 11 de ellos. En los 2 (15%) restantes se suspendió el tratamiento antes de los 3 meses por falta de respuesta. 6 de ellos presentaban RP (54%), y los otros 5 (46%) presentaban RC.

De estos 11 pacientes, 1 solo lleva 3 meses de tratamiento en el momento del análisis y 2 suspendieron el tratamiento antes de los 6 meses por falta de respuesta. Por lo que se pudo evaluar la tasa de respuesta a los 6 meses en 8 pacientes, de los cuales 2 (25%) presentaban una RP y los otros 6 (75%) una RC.

De los 18 pacientes incluidos en nuestro análisis, en 5 pacientes (27%) no se ha podido realizar seguimiento por distintos motivos descritos anteriormente. De los 13 pacientes evaluables 7 han tenido RC (54%), 2 RP (15%) y 4 se han mantenido SR (31%) (tabla 1 y figura 1).

Conclusiones:

- Nuestros resultados son inferiores a los datos publicados, los cuales reflejan tasas de RC de 86% y 81% (1,2). Necesitamos un mayor tamaño muestral para poder evaluar con más precisión la tasa de respuesta de nuestros pacientes.

- Del total de los pacientes evaluables, en casi el 70% ha sido posible mantener una cifra plaquetar segura por encima de $30 \times 10^9/L$ con una baja tasa de efectos adversos, inferiores a los reportados (1,2).

- En nuestra experiencia el tratamiento con avatrombopag es una opción eficaz y segura en el tratamiento de segunda línea en pacientes con PTI.

Paciente	Edad	Nº líneas previas	Tratamientos previos	Tiempo con avatrombopag	Respuesta alcanzada
1	72	4	- CE - Eltrombopag - Romiplostim - Rituximab	1 año	RP
2	35	2	- CE - Eltrombopag	1 año	RC
3	70	4	- CE - Eltrombopag - Romiplostim - Rituximab	2 años	RP
4	85	4	- CE - Romiplostim - Eltrombopag - Rituximab	2 años	RC
5	86	4	- Esplenectomía - Romiplostim - Revolade - Rituximab	2 años	RC
6	19	2	- CE - Revolade	9 meses	RC
7	70	2	- CE - Romiplostim	9 meses	RC
8	58	3	- CE - Esplenectomía - Eltrombopag - Fostamatinib	1 mes	SR
9	69	7	- CE - Eltrombopag - Esplenectomía - Rituximab - Azatioprina - Ciclosporina - Romiplostim	2 semanas	NE
10	17	3	- CE - Romiplostim - Micofenolato	6 meses	RC
11	26	2	- CE - Eltrombopag	5 meses	SR
12	30	3	- Eltrombopag - Romiplostim - CE	<1 mes	NE
13	30	2	- CE - Eltrombopag	3 meses	RC
14	92	1	- CE	1 día	NE
15	72	2	- CE - Romiplostim	<1 mes	NE
16	42	1	- CE	<1 mes	NE
17	61	3	- Esplenectomía - Romiplostim - Revolade	1 mes	SR
18	36	4	- CE - Esplenectomía - Romiplostim - Eltrombopag	4 meses	SR

RP: respuesta parcial, RC: respuesta completa, SR: sin respuesta, NE: no evaluable

Tabla 1. Características de los pacientes



Figura 1. Evaluación de la respuesta.

Bibliografía:

- Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T, Liebman H, Lee S, Wojdyła M, Vredenburg M, Cuker A. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: A multicentre US study. *Br J Haematol*. 2022 May;197(3):359-366. doi: 10.1111/bjh.18081. Epub 2022 Feb 18. PMID: 35179784; PMCID: PMC9306832.
- Al-Samkari H, Nagalla S. Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase III study and long-term extension. *Platelets*. 2022 Feb 17;33(2):257-264. doi: 10.1080/09537104.2021.1881952. Epub 2021 Feb 14. PMID: 33586660.

Póster 33

LaFe
Hospital
Universitari
i Politècnic

LA IMPORTANCIA DE LA HISTORIA FAMILIAR

Aida Carril¹, Ernesto M. Talegón¹, Lara Eritzpokhoff¹, Brais Lamas¹, Clara Sopeña¹, Ana Belen Gálvez¹, Elvira Mora^{1,2}, Ana I. Vicente^{1,2}, Irene Luna^{1,2}, Lola Linares^{1,2}, Amparo Sempere^{1,2}, Rafael Andreu^{1,2}, Samuel Romero^{1,2}, Lourdes Cordon², Beatriz Martín², Esperanza Such^{1,2}, Gayane Avetisyan², Álvaro Díaz^{1,2}, Alessandro Liquori², José Cervera^{1,2,3}, Marta Santiago^{1,2}, Leonor Senent^{1,2}

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe

²Grupo de investigación en Hematología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe

³Unidad de Genética, Hospital Universitario y Politécnico La Fe

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias mieloides hereditarias (NMHs) han cobrado relevancia en los últimos años, constituyendo actualmente una entidad propia reconocida por diferentes clasificaciones internacionales. Estas neoplasias son responsables de hasta el 5-10% de los casos de síndrome mielodisplásico (SMD)/ leucemia mielóide aguda (LMA) tanto en pacientes pediátricos como adultos, y se caracterizan por presentar una gran heterogeneidad clínica, un periodo de latencia variable y una penetrancia incompleta.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de un varón de 53 años derivado a nuestro hospital por neutropenia leve y estable de 4 años de evolución, con un incremento de células inmaduras de significado incierto. Como antecedentes de interés, su padre y su abuelo paterno fallecieron con diagnóstico de SMD, ambos a los 60 años (figura 1).

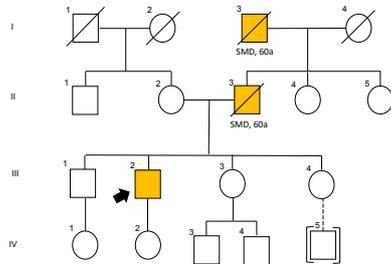


Figura 1. Árbol genealógico. El individuo III.2 es el caso índice. En color naranja, pueden observarse el padre (individuo II.3) y el abuelo paterno (individuo I.3) del paciente, ambos fallecidos por SMD.

Tanto en reiterados estudios en su hospital de procedencia como en nuestro centro, se objetivó en médula ósea normo-hipocelularidad, aumento de blastos (15%), y signos de dismegacariopoyesis y disgranulopoyesis no significativos (figura 2). El estudio inmunofenotípico era concordante con el morfológico. El estudio de autoinmunidad fue negativo. El paciente presentaba un cariotipo normal y un estudio molecular (secuenciación masiva (NGS) en genes recurrentemente mutados en SMD en la línea somática) negativo.

Teniendo en cuenta los antecedentes familiares del paciente y ante la sospecha de una NMH, se realizó un estudio de NGS con un panel de genes típicamente mutados en línea germinal. Inicialmente en sangre periférica, se identificó en heterocigosis una variante probablemente patogénica en el gen *DDX41* (NM_016222.4): c.688G>C; p.Gly230Arg. Posteriormente, se confirmó la presencia de esta variante en línea germinal mediante un cultivo de fibroblastos cutáneos.

A la luz de estos resultados, se propuso el diagnóstico de SMD/LMA asociado a neoplasia de origen germinal con mutación en *DDX41* según la clasificación ICC 2022, y SMD con exceso de blastos tipo 2 asociado a neoplasia de origen germinal con mutación en *DDX41* según la clasificación WHO 2022.

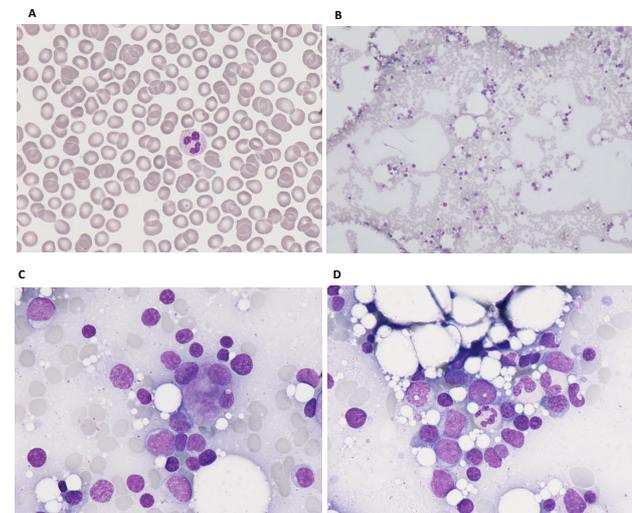


Figura 2. Morfología al diagnóstico con tinción de Wright-Giemsa. **A:** Frotis de sangre periférica con serie granulocítica normal (60x). **B:** Médula ósea hipocelular (20x). **C:** células blásticas de mediano-gran tamaño y un megacariocito multinucleado (60x). **D:** células blásticas y degranulación de la serie mielóide (60x).

Ante este diagnóstico y dada la presencia de >10% de blastos en médula ósea, se decidió tratar con 2 ciclos de Azacitidina previo a alo-trasplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), momento en el que el estudio de médula ósea mostró 9% de blastos. El índice IPSS-R al diagnóstico era intermedio (4 puntos) y el IPSS-Mol bajo (-1.07 puntos).

Dado que sus hermanos eran haploindénticos y además estaban pendientes del estudio de segregación, se realizó alo-TPH de donante no emparentado HLA-idéntico. El procedimiento transcurrió sin incidencia. Actualmente, el paciente se encuentra a +2 meses del trasplante, en respuesta completa.

Aunque no podemos confirmar que el padre y el abuelo del paciente presentaban la variante genética en *DDX41*, es muy probable que así fuera. Por su parte, los hermanos del paciente (individuos III.1, III.3 y III.4 en la figura 1) están pendientes del resultado del estudio de segregación familiar para valorar si precisan algún manejo por nuestra parte.

CONCLUSIONES

Los antecedentes familiares de nuestro paciente fueron de gran ayuda para la resolución del caso. Aunque algunos pacientes con NMH pueden no presentar inicialmente un historial personal y/o familiar sospechoso, es esencial realizar una buena anamnesis para realizar un estudio dirigido. No podemos olvidar que el estudio en línea germinal forma parte del diagnóstico integrado en nuestros pacientes. Es importante tener en cuenta estas neoplasias para poder llevar a cabo un diagnóstico integrado y un manejo adecuado de las mismas, incluyendo el proceso de asesoramiento genético, de manera que se consiga reducir el impacto que tiene el cáncer en las familias portadoras.

Por todo ello, estas entidades constituyen un desafío en la práctica clínica, haciéndose evidente la necesidad de continuar investigando en este campo.

Póster 34

A propósito de un caso: microangiopatía trombótica en el puerperio

Autores: Clara Isabel Martínez, Isabel Munuera, Balma Fernández, Mireia Micó, Júlia Morell, Paula Rodríguez, Marcos Rivada, Sonia Martí, Cristina Soler, M^a Remedios Torres, Juan Ramón de Moya, Daniela Morello, Edelmira Martí. Servicio de Hematología y hemoterapia. Hospital Clínic Universitari de València.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de microangiopatía trombótica (MAT) en el puerperio puede darse en el contexto de un heterogéneo grupo de desórdenes que hay que tener en mente en el diagnóstico diferencial. La MAT se caracteriza por una anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño de órgano. Es importante el diagnóstico y tratamiento precoz en el curso evolutivo.

CASO CLÍNICO

Mujer de 37 años con antecedentes de **SAF triple positivo** (Ag. Lúpico, Acc. Anticardiolipina y Acc. antiB2microglobulina) diagnosticado tras TVP MII en 2011. Además de autoinmunidad positiva con ANA + (ENA -). Anticoagulada con acenocumarol.

Presenta **embarazo natural** en noviembre de 2022. Durante la evolución del mismo destaca: cambio a tratamiento con heparina y AAS y positividad para Anti Ku y Anti Scl70 en control analítico, por lo que se inicia hidroxicloquina. En junio de 2023 se observa una trombocitopenia leve en varias determinaciones por lo que se inicia tratamiento con corticoides (30mg/día). El 16 de julio de 2023 es inducido el parto por riesgo de preeclampsia con un parto sin complicaciones. La paciente es dada de alta el 19 de julio con corticoides a dosis 1mg/kg/día por mayor descenso de las plaquetas ($42 \times 10^9/L$) y heparina a dosis profiláctica (dado la cifra de plaquetas).

El 25 de julio (día +9 del parto) acude a urgencias por: HTA grave, edematización progresiva de MMII y sensación de parestesias en mano y pie derechos. En la analítica en urgencias se objetiva un **FRA agudo** con creatinina 4,45 mg/dL, anemia y empeoramiento de la **trombopenia**, proteinuria, LDH elevada, D-Dímero elevado (11.000 ng/mL) y troponina elevada. Se realiza un frotis de sangre periférica que confirma trombopenia sin presencia de esquistocitos.

En urgencias se realiza una ETT a pie de cama sin signos de TEP o daño miocárdico y una ecografía renal con cambios sugestivos de nefropatía parenquimatosa.

Se decide ingreso en Unidad de cuidados intensivos junto con seguimiento por parte de hematología, nefrología, medicina interna y neurología. Durante su estancia en UCI se inicia tratamiento con urapidilo iv y posteriormente BSRAA con progresivo control de la TA. Dado la clínica de la paciente y el cuadro agudo con evolución rápida, se van realizando las siguientes pruebas complementarias: un nuevo frotis de sangre periférica con 1 esquistocito por campo, RMN cerebral con isquemia protuberancial y TAC abdomino-pélvico con infarto esplénico y renal derecho.

Asimismo, se observan resultados dentro de la normalidad en las siguientes pruebas: ADAMST13, haptoglobina, paraproteínas, serologías glomerulares, AntiDNAs, coombs directo y C3. Capilaroscopia normal.

A nivel analítico como novedad se observa un cosumo de C4.



Figura 1: TAC abdominopélvico con infarto esplénico.

Figura 2: RMN cerebral con isquemia protuberancial.

De esta forma, se plantea como **diagnóstico diferencial**: Preeclampsia, SHU atípico, Brote lúpico, SAF catastrófico y crisis renal esclerodérmica. Se establece finalmente como **juicio diagnóstico**: Probable SAF catastrófico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Preeclampsia	1. Cociente FLT-1/PIGF elevado (marcador de preeclampsia) 2. HTA y trombocitopenia
Crisis renal esclerodérmica	1. MAT (anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, FRA) 2. HTA 3. Anti Scl70 positivo durante el embarazo
Brote lúpico	1. MAT (anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, FRA) 2. Consumo de C4
SHUa	1. MAT (anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, FRA) 2. HTA 3. Clínica neurológica

Figura 3: Piantamiento del diagnóstico diferencial, las otras posibles causas valoradas.

Dado la clara situación protrombótica de la paciente, se instaura en UCI HNF iv inicialmente y posteriormente, al paso a sala de hospitalización, tratamiento con HBPM sc controlada por antiXa. Asimismo, se inicia tratamiento con **6 bolos de metilprednisolona iv de 250mg + 6 sesiones de plasmaféresis + eculizumab**.

Progresivamente van mejorando las cifras de creatinina y plaquetas así como la clínica de la paciente. Al alta el 09/08/2023 persistía únicamente las parestesias en mano y pie derecho clínicamente. También presentaba una mejoría analítica con una creatinina 3,34 mg/dL y $>100 \times 10^9/L$ plaquetas. Fue dada de alta con tratamiento con: prednisona oral, eculizumab y reintroducción de acenocumarol con aumento de rango INR 2,5-3,5 (planteando reintroducir AAS cuando disminuyera el riesgo hemorrágico).

Actualmente (última valoración diciembre 2023), la paciente se encuentra en mejoría clínica progresiva. A nivel analítico: creatinina 1,48 mg/dL, hemoglobina 11,1 g/dL, plaquetas $148 \times 10^9/L$. Se ha cambiado de eculizumab a ravulizumab.

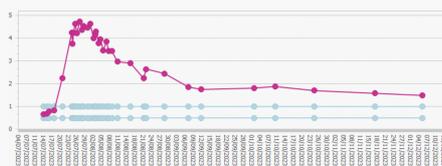


Figura 4: Evolución de la creatinina.

DISCUSIÓN

El síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC) hace referencia a una forma de presentación clínica del SAF muy rara (tan solo 1%) pero de alta mortalidad, ascendiendo ésta hasta un 40%. Se introdujo esta nomenclatura para definir una forma grave y de rápida evolución del SAF que puede conducir a un fallo multiorgánico consecuencia de la trombosis en la microvasculatura y macrovasculatura. A destacar que el 70% de los casos de SAFC se dan en mujeres jóvenes.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

1. Afectación de 3 o más órganos, sistemas o tejidos
2. Desarrollo de las manifestaciones de forma simultánea o en menos de 1 semana.
3. Confirmación histopatológica de la oclusión de pequeño vaso en al menos un órgano o tejido.
4. Confirmación analítica de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Se estable el diagnóstico de SAFC definitivo al cumplir los 4 criterios. En nuestro caso al no tener confirmación histopatológica el diagnóstico final es de SAFC probable.

CONCLUSIONES

1. El SAFC es una entidad rara pero de alta mortalidad.
2. Se debe sospechar ante trombosis de la micro y macrovasculatura afectando a varios territorios, teniéndose, por tanto, que considerar en el diagnóstico diferencial de una microangiopatía trombótica.
3. Es importante el desarrollo de herramientas o scores que ayuden a identificar a aquellos individuos con SAF con alto riesgo de desarrollar un SAFC.
4. El tratamiento se basa en la corticoterapia, plasmaféresis y terapias inmunosupresoras como rituximab o eculizumab.
5. Actualmente son precisos mayores estudios que ayuden a vislumbrar el papel de la terapia biológica en casos refractarios a la triple terapia.
6. El manejo multidisciplinar en estos casos es prioritario para un diagnóstico precoz y tratamiento óptimo.

Póster 35

SHU atípico secundario a carfilzomib y asociado a síndrome de PRESS

Autores: Clara Isabel Martínez, Isabel Munuera, Balma Fernández, Alfonso Ortiz, M^a José Terol, Anabel Teruel, Ana Saus, Blanca Ferrer, Mireia Micó, Júlia Morell, Paula Rodríguez, Marcos Rivada, Sonia Martí, Cristina Soler.
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínic Universitari de València.

Introducción

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una microangiopatía trombótica (MAT) que se caracteriza por una anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y fracaso renal agudo. Se puede dividir en: SHU típico (asociado a la toxina Shiga) y SHU atípico (SHUa) relacionado con una sobreactivación de la vía alternativa del complemento. El SHUa tiene, como una de sus posibles causas, la farmacológica. Por otro lado, el carfilzomib es un inhibidor del proteosoma que se utiliza en el tratamiento del mieloma múltiple. El SHUa secundario al tratamiento con carfilzomib es una complicación ya descrita en la literatura.

Caso clínico

Mujer de 64 años con diagnóstico de **Mieloma Múltiple IgG Kappa** con diagnóstico y tratamiento en Ucrania, su país de origen. Fue diagnosticada en aproximadamente 2017 con inicio de tratamiento según esquema Bortezomib-Lenalidomida-Dexametasona (VRD) con fecha de último ciclo en diciembre de 2021. Como motivo de la guerra de Ucrania la paciente pierde el seguimiento y tratamiento. Desde inicios de junio de 2022 reside en Valencia. Otros antecedentes a destacar: HTA, TVP en 2020 en contexto de tratamiento con lenalidomida en tratamiento actual con rivaroxabán.

Ingresa el 21 de junio de 2022 por **deteriore de la función renal hasta 2,97 mg/dL y anemia hasta 7,3 g/dL** en contexto de progresión de enfermedad a primera línea con VRD. Ante progresión se decide inicio de segunda línea con esquema **Isatuximab-Carfilzomib-Dexametasona** siendo el día +1 el 23 de junio de 2022.

El día +9 (2 de julio) inicia clínica con HTA con mal control de cifras tensionales (190/100 mmHg), empeoramiento de cifras de creatinina (hasta 3,34 mg/dL) anemia (hemoglobina de 8,4 g/dL) y trombocitopenia (hasta $12 \times 10^9/L$). Asimismo destaca una haptoglobina consumida (<8 mg/dL) y elevación de la LDH. Se realiza un frotis de sangre periférica donde destaca: Anisopoiquilicosis eritrocitaria con presencia de **5-6/100 esquistocitos**. Trombopenia confirmada. Por otro lado, se realiza la determinación de ADAMTS13 con resultado 15%.

Ante cuadro compatible con SHU atípico se decide inicio de tratamiento con **eculizumab** con buena respuesta.

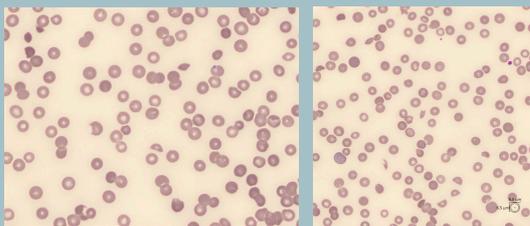


Figura 1: Frotis de sangre periférica con 5-6% de esquistocitos.

El 10 de julio presenta **deterioro neurológico** con disminución del nivel de conciencia, realizándole un TAC cerebral urgente (completado posteriormente con RMN) con hallazgos compatibles con **síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRESS)**. Precisa ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos para neuromonitorización y control de cifras tensionales. Se establece como probable etiología del síndrome PRESS la HTA, con cifras tensionales muy elevadas de difícil control, en el contexto del SHU atípico debido a carfilzomib.

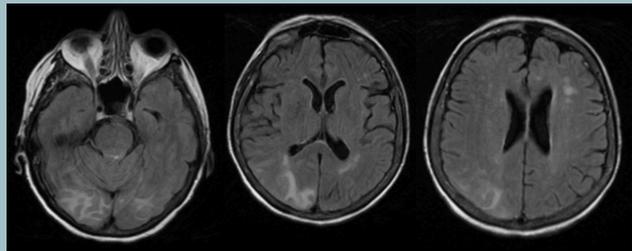


Figura 2: RMN con signos de edema vasogénico de predominio subcortical en regiones parietales posteriores y Occipitales bilaterales, de predominio derecho.

Presenta una buena evolución tanto en UCI como posteriormente en sala de hospitalización, sin nuevo deterioro clínico ni analítico con mejoría progresiva de la función renal hasta recuperar sus cifras basales de creatinina y con adecuado control de la tensión arterial. Así, es dada de alta el 26 de julio de 2022.



Figura 3: evolución de la creatinina desde el inicio del SHU y tras retirar el carfilzomib e iniciar el tratamiento con eculizumab.

Actualmente (último control en diciembre de 2023) se encuentra estable en tratamiento con tercera línea con Daratumumab-Pomalidomida-Dexametasona en respuesta completa (RC) con EMR (enfermedad mínima residual) negativa realizando las pruebas pre-TASP (transplante autólogo).

Conclusiones

1. En la clasificación de las microangiopatías trombóticas propuesta en las KDIGO se incluye a las MAT secundarias con una actividad de ADAMTS13 $> 10\%$ dentro del SHU atípico.
2. La detección y el tratamiento precoz del SHU atípico inducido por fármacos es vital para reducir la movilidad y mortalidad relacionado con el mismo.
3. Hay descritos casos en la literatura que relacionan el uso del carfilzomib con la aparición de MAT.
4. Se postulan distintas teorías por las cuales el carfilzomib podría causar este cuadro de MAT: en primer lugar, en relación a la dosis acumulada (no muy compatible en nuestro caso ya que la paciente acababa de comenzar el tratamiento); en segundo lugar, en relación a un efecto aloimmune; en tercer lugar, por disminución de la producción del factor de crecimiento endotelial (VEGF) lo que produciría un daño endotelial y podocitario.
5. El tratamiento del SHUa secundario a fármacos debe ser la retirada del fármaco. En caso de no mejoría con esto, se plantea en la literatura la utilización del eculizumab con buena respuesta, como sería nuestro caso. Asimismo, en la literatura hay descritas series de casos donde también se ha empleado la plasmaféresis sin un claro beneficio (en nuestro caso, no fue empleada).

Póster 36

Trombosis de senos venosos cerebrales: experiencia en vida real.



Arantxa Ruiz López¹; Marina Pérez Bravo¹; Sonia Pi Ruano¹; Fernando Benito Mariscal¹; Pablo Lorente Alegre¹; Carolina Villegas Da Ros¹; Irene Risco Gálvez¹; Marta Valero Núñez¹; Aima Lancharro Anchel¹; Rosalía De la Puerta Paula¹; Aurelio López Martínez¹; Carmen Mas Ochoa¹; Inmaculada García Navarro¹; Carmen Benet Campos¹; Francisca López Chuliá¹.

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Departamento de Salud Arnau de Vilanova-Llíria. Valencia

INTRODUCCIÓN

La trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC) es una entidad poco frecuente. Se estima que su incidencia se encuentra en 2-5 casos/1 millón de habitantes/año, siendo más frecuente en mujeres jóvenes. Comparte factores de riesgo fisiopatológicos con el resto de trombosis venosas aunque, por su perfil epidemiológico, muchas veces suscita la realización de estudios de trombofilia (ET) para su mejor caracterización. La presentación clínica es variable, pudiendo aparecer en forma de cefalea y papiledema, crisis epiléptica y/o focalidad neurológica. El diagnóstico se realiza con imagen radiológica con contraste (TC o RMN) y el tratamiento inicial más aceptado es la anticoagulación, aunque no existe consenso claro sobre su duración. El pronóstico de este cuadro es favorable siempre que el tratamiento se implemente de forma precoz, pudiendo dejar secuelas a nivel neurológico o incluso ser letal si se retrasa el diagnóstico y el inicio del tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo principal del estudio fue analizar el perfil y el manejo del paciente con TSVC en nuestro centro. Para ello, se realiza un estudio descriptivo, retrospectivo y monocéntrico. Se recogen los pacientes diagnosticados de TSVC en los últimos 20 años (2003-2023) con seguimiento en nuestro centro. Se evalúa la forma de presentación, el tipo y la duración del tratamiento anticoagulante recibido, así como el estudio de posibles etiologías del evento trombótico.

RESULTADOS

- **Características de la muestra:** un total de 31 pacientes reunían las condiciones de inclusión. La mediana de edad al diagnóstico fue 61 años (rango 19-75). La distribución por sexos fue de un 48.39% de mujeres afectadas, con una mediana de edad de presentación de 36 años, y un 51.61% de hombres, con edad mediana de presentación de 61 años (tabla 1).

- **Presentación clínica:** Las distintas formas de presentación clínica se resumen en la tabla 2. En un 35.48% de los pacientes, el diagnóstico de trombosis se asoció a hemorragia intracraneal.

- **Tratamiento administrado:** un 90.32% de los pacientes recibió tratamiento con antivitamina K (AVK) tras tratamiento inicial con heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Tan solo en un 9.68% se mantuvo con HBPM. La duración mínima del tratamiento fue de 6 meses aunque en un 71% de pacientes se mantuvo anticoagulación indefinida tras reevaluación individualizada del paciente (Tabla 3).

- **Etiología:** un 16.13% de los pacientes presentaban un proceso neoplásico concomitante al diagnóstico de trombosis, sin llegarse a realizar ET en este grupo. De los ET realizados, en un 42% de pacientes se encontraron alteraciones que podrían asociarse al proceso trombótico, siendo más frecuente en mujeres (tabla 5). En un 51.61% de la muestra, se desconoce la posible etiología de la TSVC.

Edad	n	Mediana	Rango
	31	61	19-75
Hombres	16	61	19-73
Mujeres	15	36	24-75

Tabla 1. Características de la muestra

Posible etiología	n	%
Trombofilia	10	32.26
Neoplasia	5	16.13
Espontánea	16	51.61

Tabla 4. Posible etiología de TSVC

Clínica de presentación	n	%
Cefalea	19	61.29
Ictus	8	25.81
Crisis epiléptica	4	12.90
Hemorragia al diagnóstico		
Sí	11	35.48
No	20	64.52

Tabla 2. Forma de presentación

Tratamiento	n	%
AVK	28	90.32
HBPM	3	9.68
Duración		
6 meses	8	25.81
Indefinido	22	70.97
Otros	1	3.22

Tabla 3. Tratamiento administrado

Trombofilia (n=10)	n
Mujeres	8
Síndrome antifosfolípido	4
Mutación factor V Leyden	1
Mutación gen protrombina G2021A	1
Hiperhomocisteinemia	1
Hombres	3
Síndrome antifosfolípido	1
Mutación factor V Leyden	1
Mutación gen protrombina G2021A	1

Tabla 5. Estudios de trombofilia

CONCLUSIONES

En nuestra serie de casos, se observan datos similares a los publicados en la literatura en cuanto a la distribución por sexo y edad, siendo relevante la diferencia de edad de presentación de TSVC entre sexos, presentándose en mujeres de forma más temprana.

En cuanto a la duración del tratamiento anticoagulante, se confirma una heterogeneidad en la serie de pacientes, motivada por la falta de consenso general y la necesidad de realizar una valoración individualizada de las características del paciente, riesgo hemorrágico, causas desencadenantes, evolución de la trombosis, etc.

Las recomendaciones actuales sobre la realización de estudios de trombofilia en la TVSC aconsejan su realización únicamente en casos de pacientes con antecedentes familiares o personales de trombosis venosa, pacientes jóvenes o TSVC sin una clara causa desencadenante.

Se precisa tanto de la realización de estudios prospectivos, como de la colaboración activa en estudios de registro multicéntricos (real world evidence), para conseguir optimizar el manejo de esta entidad, que en la actualidad continúa siendo un reto terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Capocchi M, Abbattista M, Martinelli I. Cerebral venous sinus thrombosis. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1918–31.
2. Ropper AH, Klein JP. Cerebral Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2021 Jul 1;385(1):59-64.

Póster 37

TRATAMIENTO DE LINFOMAS AGRESIVOS. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO.



Autores: Clara Isabel Martínez, Isabel Munuera, Balma Fernández, Alfonso Ortiz, M^a José Terol, Anabel Teruel, Ana Saus, Blanca Ferrer, Mireia Micó, Júlia Morell, Paula Rodríguez, Marcos Rivada, Sonia Martí, Cristina Soler.

INTRODUCCIÓN

El LCGBD es la forma más frecuente de linfoma no Hodgkin (LNH) en nuestro medio (25-35%) con un pico mayor de incidencia en la década de los 60 años. Los linfomas agresivos son un subgrupo de linfomas caracterizado por presentarse en estadios avanzados, con alta carga tumoral, elevado índice proliferativo (Ki-67 95-100%), frecuente afección extraganglionar e índice pronóstico internacional (IPI) y valores de lactato deshidrogenasa (LDH) elevados. Dentro de esta categoría englobamos pacientes con linfoma de alto grado (doble hit/triple hit [DH/TH], NOS) y linfoma de Burkitt. Se han propuesto numerosos esquemas de tratamiento para intentar mejorar los resultados de supervivencia de estos pacientes dado que los esquemas de inmunoterapia estándares con R-CHOP se han mostrado insuficientes en los ensayos clínicos. Teniendo esto en cuenta, decidimos realizar un estudio observacional descriptivo del tratamiento que han recibido los pacientes con linfomas agresivos en nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODOS

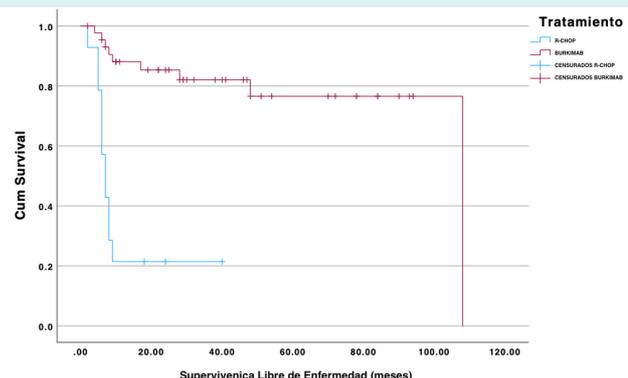
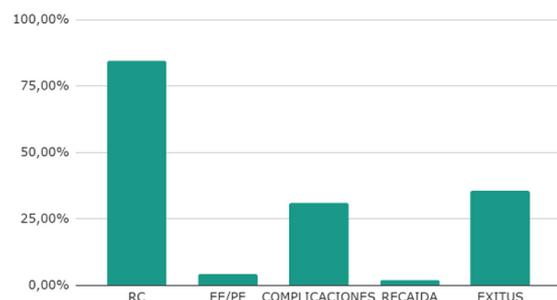
Se recogieron los datos demográficos, clínicos, analíticos y diagnósticos de pacientes con diagnóstico de linfomas no Hodgkin agresivos desde abril de 2014 hasta Febrero de 2022. Se revisaron los registros médicos para obtener la información clínica, incluyendo el diagnóstico hematológico inicial, estadio de Ann Arbor, índice pronóstico internacional (IPI), datos analíticos de interés, regímenes de tratamiento y la respuesta y complicaciones derivadas del mismo. Asimismo, se revisaron datos inmunofenotípicos y citogenéticos para confirmar el diagnóstico y clasificar los linfomas según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016. En cuanto al análisis estadístico, la supervivencia global se calculó desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de muerte o último seguimiento. La supervivencia libre de progresión se calculó desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de progresión o último seguimiento. La supervivencia de los pacientes se analizó mediante el método de Kaplan-Meier y se comparó mediante la prueba de rango logarítmico. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

De los 62 pacientes, 45 pacientes fueron tratados con esquema BURKIMAB-13 y 14 pacientes fueron tratados con R-CHOP u otros regímenes de tratamiento. La tasa de RC de los pacientes tratados con BURKIMAB-13 fue del 84.44% con un porcentaje de recaída del 2.22% y un 31.11% de complicaciones (las más frecuentes infecciosas). Respecto a los pacientes tratados con R-CHOP se observó una tasa de RC del 30.77% con un porcentaje de recaída del 7.69% y un 30.77% de complicaciones. El LCGBD es la forma más frecuente de LNH en nuestro medio y un porcentaje de pacientes presenta alteraciones citogenéticas de alto riesgo o morfología que le confiere una agresividad superior. Los esquemas de tratamiento basados en R-CHOP no son suficientes para alcanzar buenas tasas de RC y SLP. El esquema BURKIMAB es un esquema intensivo que muestra unas tasas de RC del 84.44% en nuestra serie siendo efectivo para el control de estos pacientes. No obstante, presenta tasas de complicaciones del 31.11% siendo las complicaciones infecciosas las más frecuentes. Son necesarios más estudios comparativos para valorar cual es la mejor estrategia de tratamiento en este subtipo de pacientes.

DATOS DEMOGRÁFICOS		INMUNOFENOTIPO	
Población (n)	62	CD10 +	54.83%
Edad	Media: 56.08 Mediana: 60	BCL2 +	61.29%
Sexo	Femenino: 24 (38.70%) Masculino: 38 (61.29%)	BCL6 +	62.90%
		MUM1 +	46.77%
		MYC +	43.55%
DATOS ANALÍTICOS		ESTUDIO DE EXTENSIÓN	
LDH >300 UI/L	12.28%	Estadio I	10.35%
$\beta 2$ microglobulina > 3.5 $\mu\text{g/ml}$	23.91%	Estadio II	18.97%
		Estadio III	10.35%
		Estadio IV	60.34%
CITOGENÉTICA		IPI <3	57.38%
Normal	25.81%	IPI ≥ 3	42.62%
Doble hit	35.48%	Infiltración MO	Sí 19.67%
Triple hit	8.06%	No	80.33%
Burkitt	29.03%	Infiltración LCR	Sí 4.84%
No realizada	1.61%	No	95.16%

BURKIMAB-13



Póster 38

A RAÍZ DE UN CASO: NUEVOS RETOS EN EL MANEJO DE INFECCIONES EN EL PACIENTE ONCOHEMATÓLOGICO.

M^a Amparo Casanova*, Jorge Mora, Carlos Solano**, Irene Amarilla, Dolores Gómez, María José Cortti, Alejandro Pacios, Verónica Cánovas, Isabel Picón.
Servicio de Hematología. *Medicina Interna. **Microbiología Clínica.
Hospital de Manises

INTRODUCCIÓN

El aumento de la incidencia de las Bacterias Multirresistentes en nuestro medio y en particular en el paciente hematológico nos está haciendo cambiar el abordaje tradicional de los pacientes inmunodeprimidos, en particular la fiebre neutropénica. Además, as nuevas terapias, otras infecciones concomitantes, los nuevos antibióticos y los avances en las técnicas de diagnóstico microbiológico nos obliga a un manejo multidisciplinar y dinámico con Microbiología, Farmacia y otros servicios implicados en las Enfermedades Infecciosas. En el siguiente caso se plantea un ejemplo del modelo actual de abordaje planteado desde los protocolos de la AVHH.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 86 años con diagnóstico de LLC en tratamiento con ibrutinib que ingresa por neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Como antecedentes personales de interés destaca EPOC con tres agudizaciones que requieren ingreso en el último año, hipertensión arterial y diabetes mellitus.

Ingresa por NAC con PSI de alto riesgo y se inicia tratamiento con ceftriaxona y levofloxacino presentando el tercer día de ingreso empeoramiento a nivel respiratorio y recaída febril por lo que se escala antibioterapia a meropenem (2g/8h), amikacina, linezolid, voriconazol y se inicia ventilación mecánica no invasiva con mejoría clínica. Se realiza Lavado Broncoalveolar (LBA) tras buena evolución clínica a los 5 días (no posible antes), con aislamiento de *Stenotrophomonas maltophilia*, Citomegalovirus y virus Herpes Simple tipo 1 sustituyendo aciclovir por ganciclovir, vigilancia estrecha de *Stenotrophomonas maltophilia* y desescalada de antibioterapia progresiva según protocolo AVHH. Además, se realiza estudio de portadores a nivel faríngeo, rectal, inguinal y axilar ya que los aislamiento del LBA no terminaban de explicar la respuesta al tratamiento. En el cultivo faríngeo se aísla *Stenotrophomonas maltophilia* y en el exudado rectal, axilar e inguinal se aísla *Citrobacter freundii* productor de carbapenemasa tipo VIM que se orienta como probable causante del cuadro y del que se realiza estudio de sinergia para ceftazidima/avibactam y aztreonam que resulta sensible ([imagen 1](#)), siendo sensible también para *Stenotrophomonas maltophilia*. El resto de los estudios microbiológicos realizados son negativos.

Ante nuevo empeoramiento a nivel respiratorio, junto a fiebre neutropénica se inicia ceftazidima/avibactam y aztreonam guiado por cultivos/estudio portadores previos con resolución a nivel infeccioso sin aislamiento microbiológico en hemocultivos. Se retira ganciclovir por neutropenia grado IV y se desestimó uso de septrim a dosis terapéuticas para *Stenotrophomonas maltophilia* por la misma razón. A pesar de resolución de clínica infecciosa persistencia de mala mecánica ventilatoria con dependencia de VMNI por lo que se limita el esfuerzo terapéutico siendo éxitus.

DISCUSIÓN

Se abordan varios aspectos relevantes en el manejo de las infecciones en pacientes oncohematológicos actual destacando guiar el tratamiento inicial de fiebre neutropénica según microbiología/estudio de portadores previo, desescalada según evolución clínica y resultados de Microbiología, aparición de nuevas multirresistencias, estudio de sinergias para guiar el tratamiento con nuevos antibióticos, la interpretación y manejo del aislamiento de *Stenotrophomonas maltophilia*. Para poder realizar un manejo óptimo y dinámico a nivel infeccioso de estos paciente se requiere una colaboración estrecha con el servicio de Microbiología.

Imagen 1



Estudio de sinergia sobre la muestra de portadores positiva para *Citrobacter freundii* tipo VIM para testar sensibilidad de Ceftazidima-Avibactam + aztreonam vs Ceftazidima-avibactam.



Hospital
de Manises

Póster 39



LINFOMA B PRIMARIO DE MEDIASTINO, EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Freixes García, A; Serrano Picazo, L; Freiria Alberte, C; Clavel Pía, J; Gascón Buj, A; Facal Malvar, A; Mas Esteve, M; Claros Barrachina, N; Buelvas de la Ossa, K; Fernández-Delgado Mompalmer, M; Cañigral Ortiz, C; Trejos Carvajal, DM; Torres Macías, ML; Espinosa Amandis, C; Beltrán Archilés, L; Blasco Ibáñez, V; García Boyero, R
Hospital General Universitario de Castellón



Introducción

El Linfoma B primario de mediastino (LBPM) es un subtipo de linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) agresivo e infrecuente, representando el 2-4% de los Linfomas no Hodgkin (LNH) diagnosticados. Afecta con más frecuencia a pacientes jóvenes predominando en el sexo femenino y en forma de masa Bulky mediastínica, siendo infrecuente la afectación fuera de este territorio, ocasionando en gran parte de los pacientes síndrome de vena cava superior y en ocasiones trombosis de grandes vasos. A pesar de su naturaleza agresiva, la respuesta a inmunoterapia intensiva en primera línea tipo DA-EPOCH-R (Dosis Ajustada de Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorubicina y Rituximab) es óptima, siendo infrecuentes las recaídas en estos pacientes, reportando en las revisiones bibliográficas cerca del 70% de respuestas metabólicas completas (RMC) por tomografía por emisión de positrones (PET). Por el contrario, aquellos casos quimiorrefractarios presentan un pronóstico infausto, siendo necesario nuevas terapias dirigidas.

Objetivo

Describir las características epidemiológicas, clínico-biológicas y la respuesta al tratamiento evaluado por Tomografía por Emisión de Positrones – Tomografía Computarizada (PET-TC) tras inmunoterapia de 1ª línea según esquema DA-EPOCH-R, así como el uso de la radioterapia (RT), en pacientes diagnosticados en nuestro centro de LBPM en el periodo comprendido entre enero de 2016 y diciembre de 2022.

Métodos

Se realiza un estudio retrospectivo descriptivo de pacientes diagnosticados de LBPM durante un periodo de 7 años (2016-2022). Los datos fueron extraídos de la revisión de historias clínicas recogidas desde el programa informático Orion Clinic 13® y analizados según el programa Microsoft Excel versión 16.73 (2019). La valoración de respuesta al fin de tratamiento se realizó mediante PET-TC en base a los criterios de Lugano 2014.

Resultados

En el periodo comprendido entre enero de 2016 y diciembre de 2022, fueron diagnosticados 11 casos de LBPM, representando el 6,9% del total de LBDCG de nuestro centro. La mayoría de pacientes afectados fueron de sexo masculino (relación H:M de 1.75:1) con una media de edad de 37.5 años (22-60). Del total de LBPM de nuestra serie, el 91% de los pacientes presentaron masa Bulky al diagnóstico y solo dos pacientes (18%) tuvieron afectación fuera de este territorio, asociando el 64% síndrome de vena cava superior y trombosis de grandes vasos mediastínicos el 36% de los pacientes. El 45% presentaba afectación importante del estado general con un ECOG ≥ 2 y el 73% elevación de Lactato Deshidrogenasa (LDH), diagnosticándose la mayoría en forma de estadio localizado (55% estadio I-II).

Paciente	Edad	Sexo	ECOG	Masa Bulky	Síndrome de vena cava superior	Trombosis	LDH (U/L)	Afectación extranodal	Estadio (Ann-Arbor)
1	30	Mujer	1	Sí	Sí	Sí	590	No	2
2	26	Hombre	2	Sí	Sí	Sí	1208	No	2
3	22	Hombre	1	Sí	Sí	Sí	1969	Intestinal	4
4	38	Mujer	2	Sí	Sí	Sí	830	No	2
5	42	Mujer	1	No	No	No	299	No	1
6	37	Hombre	0	Sí	No	No	309	Pleural	4
7	31	Hombre	2	Sí	No	No	446	Pericárdica	4
8	60	Hombre	0	Sí	No	No	225	No	1
9	38	Hombre	3	Sí	Sí	No	383	Pulmonar	4
10	50	Mujer	0	Sí	Sí	No	603	No	2
11	39	Hombre	3	Sí	Sí	No	584	Pancreática	4

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínico-biológicas

Todos los pacientes recibieron tratamiento de inmunoterapia en 1ª línea según el esquema DA-EPOCH-R y se procedió a valoración por PET/TC siguiendo los criterios de Lugano mediante escala de Deauville. 6/11 (55%) pacientes alcanzaron RMC, 2/11 (18%) respuesta metabólica parcial (RMP) y 3/11 (27%) presentaron enfermedad en progresión (EP).

Los pacientes que alcanzaron RMP con captación residual positiva en el PET/TC de valoración se sometieron a RT, alcanzando posteriormente RMC.

En los pacientes con EP, se confirmó histológicamente la persistencia de linfoma en todos ellos, presentando posteriormente quimiorrefractariedad a las diferentes líneas de inmunoterapia de rescate, rescatando solo un caso mediante terapia CART, el cual se encuentra actualmente en RMC en el día +90. Los dos casos restantes fueron exitos, ambos por progresión, uno de ellos incluso tras recibir terapia CART.

Paciente	1ª línea	PET-TCoot (Deauville)	Confirmación histológica de refractariedad	RT	Respuesta a RT	QT de rescate	Respuesta a QT de rescate (PET-TC)
1	DA-EPOCH-R	DS1	-	No	-	No	-
2	DA-EPOCH-R	DS3	-	No	-	No	-
3	DA-EPOCH-R	DS5	Sí, patológica	No	-	R-DHAP	EP
4	DA-EPOCH-R	DS5	Sí, patológica	No	-	R-ESHAP	EP
5	DA-EPOCH-R	DS2	-	No	-	No	-
6	DA-EPOCH-R	DS1	-	No	-	No	-
7	DA-EPOCH-R	DS4	No	Sí	Sí, RMC	No	-
8	DA-EPOCH-R	DS2	-	No	-	No	-
9	DA-EPOCH-R	DS2	-	No	-	No	-
10	DA-EPOCH-R	DS4	Sí, no patológica	Sí	Sí, RMC	No	-
11	DA-EPOCH-R	DS5	Sí, patológica	No	-	R-ESHAP	EP

Tabla 2. Tratamiento recibido y evaluación de respuesta al mismo

Conclusiones

- De forma similar a los resultados reportados en la bibliografía, el LBPM es infrecuente en nuestra serie respecto al total de casos de linfoma B de célula grande, y predomina en pacientes jóvenes. A diferencia de las series revisadas, en nuestro centro registramos una mayor incidencia en el sexo masculino
- Un 55% de nuestros pacientes consiguieron RMC tras tratamiento en 1ª línea con DA-EPOCH-R, pero un 18% de los pacientes de nuestra serie que habían logrado una RMP con el mismo esquema y recibieron RT posterior, alcanzaron también una RMC, obteniendo datos muy similares a lo publicado en la bibliografía, presentado por tanto respuesta óptima un 73% del total de nuestros pacientes.
- Es conocido el alto VPN y el bajo VPP del PET/TC de fin de tratamiento en este linfoma. Por ello en caso de captación residual positiva se recomienda según la bibliografía, bien seguimiento estrecho mediante PET/TC seriados o también siendo una buena opción y a criterio clínico, la administración de RT.
- Los pacientes con EP tras tratamiento de 1ª línea presentaron tasas de respuesta y supervivencia subóptimas con esquemas de rescate, cobrando especial protagonismo en estos casos las estrategias de inmunoterapia tipo CAR-T.

Póster 40



DISCONTINUACION DEL TRATAMIENTO CON ITK EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE UN HOSPITAL TERCIARIO



Brais Lamas Rodríguez^{1*}, Ana Belén Gálvez Ruiz^{2*}, Clara Sopena Pell-Ilderton^{1*}, Juan Eiris del Río³, Pablo Granados Serrano³, David Martínez Campuzano¹, Ana María Batailler Alfonso¹, Marina Suárez Terrón¹, Soledad Delgado Palacios¹, Aida Carril Barcia¹, Ernesto M. Talegón de La Fuente¹, Lara Eritzpokhoff³, Álvaro Díaz González^{2,3}, Santiago Furió Rodríguez¹, Eva Barragán González², Elvira Mora Casterá^{1,2}

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. H. Universitari i Politècnic la Fe
²Instituto de Investigación Sanitaria La Fe
³Instituto de Investigación Sanitaria La Fe

*Autores con contribución equitativa al estudio

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) sufrió un avance significativo con la aparición de los inhibidores de tirosina kinasa (ITK). En años recientes se ha demostrado que más de la mitad de los pacientes en respuesta molecular profunda pueden discontinuar el tratamiento sin que aumente el riesgo de recaída.

OBJETIVOS

Nuestro objetivo es calcular la tasa de supervivencia libre de tratamiento (SLT) en nuestro centro. Además, revisar los criterios de discontinuación, así como las causas que motivaron el reinicio terapéutico.

MATERIALES Y MÉTODOS

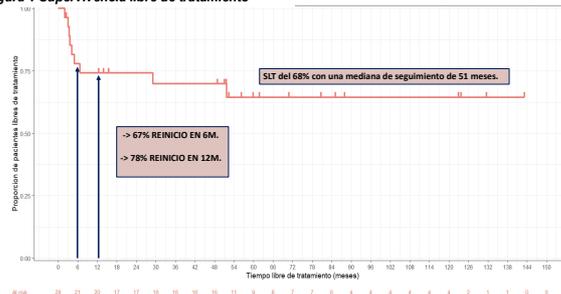
Realizamos un estudio retrospectivo y descriptivo sobre 28 pacientes diagnosticados de LMC en el H. La Fe en los que se discontinuó tratamiento con el ITK entre 2013 y 2023, fuera de ensayo clínico. Consideramos Respuesta Molecular Profunda (RMP) la respuesta molecular 4.5 ó 5 y definimos supervivencia libre de tratamiento (SLT) como la probabilidad de permanecer sin terapia tras una exposición previa desde la fecha de inicio del seguimiento hasta un momento determinado en el tiempo. Utilizamos las recomendaciones del Grupo Español de LMC (GELMC) para definir los criterios de discontinuación (> 6 años de exposición a ITK y > 2 años en RMP).

La SLT se ha representado en curvas de Kaplan-Meier realizadas mediante el software «R Studio» y para comparar las diferencias entre los grupos se ha utilizado el test de logRank.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

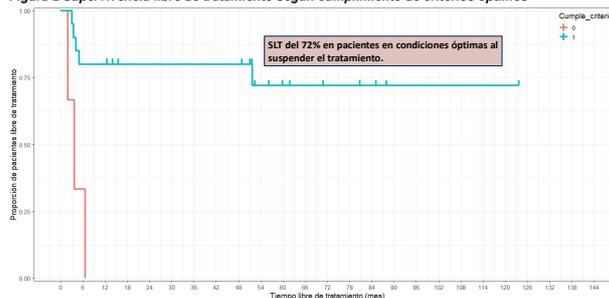
Edad mediana al diagnóstico, años (rango)	44,5, (20-74)
Sexo femenino, n (%)	15 (53,6)
Índice de Riesgo de Sokal, n (%)	
• Bajo	17 (60,7)
• Intermedio	6 (21,4)
• Alto	1 (3,6)
• Desconocido (ND)	4 (14,3)
Edad mediana en el momento de la discontinuación, años (rango)	56 (35-77)
Intervalo desde al diagnóstico hasta la discontinuación del ITK, años (rango)	12 (4-32)
Líneas terapéuticas previas a la discontinuación, n (%)	
- 1 ITK	20 (71,4)
- 2 ITK	3 (10,7)
- 3 ITK	4 (14,3)
- 4 ITK	1 (3,6)
- TPH	2 (7,1)
- Otros (IFN, hidoxicarbamida...)	9 (32,1)
Tratamiento a la discontinuación, n (%)	
• Imatinib	21 (75)
• Nilotinib	4 (14,3)
• Dasatinib	2 (7,1)
• Otros (IFN)	1 (3,6)
Tiempo en RMP previo a discontinuación, mediana, meses	68 (10-150)
Suspensión por toxicidad, n (%)	11 (39,3)
Cumplen criterios de suspensión (según Grupo Español LMC):	
- Tiempo de ITK/IFN >6 años	25 (89)
- RMP > 2 años	26 (92,9)
Nº pacientes que reinician ITK, n (%)	9 (32)
Tiempo de seguimiento sin ITK, mediana (rango), meses	51 (2-143)

Figura 1 Supervivencia libre de tratamiento



Las características de la muestra se resumen en la tabla 1. La SLT en esta serie es del 68% con una mediana de seguimiento de 51 meses (Figura 1).

Figura 2 Supervivencia libre de tratamiento según cumplimiento de criterios óptimos

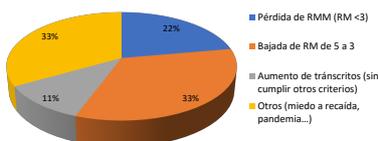


El 67% de los pacientes que reiniciaron ITK lo hicieron en los primeros 6 meses de la discontinuación, y el 78% en los primeros 12 meses, aunque hubo dos casos de recaídas tardías (a los 29 y 52 meses).

La SLT asciende al 72% en pacientes que discontinúan en condiciones óptimas (Figura 2).

La Figura 3 muestra los motivos de reinicio de ITK.

Figura 3: MOTIVO DEL REINICIO DE ITK



Cuatro pacientes (14%) presentaron síndrome de discontinuación, aunque esto no motivó ningún reinicio.

No observamos diferencias en la SLT en función del índice de SOKAL ni del número de líneas terapéuticas previas, aunque parece existir una mayor tendencia al reinicio en pacientes con mayor número de líneas previas.

La SLT en función del motivo de discontinuación es significativamente menor en los pacientes que discontinuaron por toxicidad, probablemente debido al incumplimiento de los criterios óptimos de discontinuación del GELMC. De hecho, los 3 pacientes de nuestra muestra que no cumplen dichos criterios discontinuaron por toxicidad.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio muestra la aplicabilidad a la práctica clínica diaria de la discontinuación de ITK en pacientes con LMC. Se ha observado en nuestra cohorte que puede realizarse de forma segura siguiendo los criterios del GELMC. La mayor probabilidad de recaída en los primeros meses justifica un seguimiento más estrecho en este periodo, aunque debemos permanecer alerta ante la posibilidad de recaída tardía. Aún no se ha esclarecido el motivo por el que recaen algunos pacientes pese a cumplir criterios óptimos de discontinuación, por lo que se requiere de estudios más amplios para investigar estos posibles predictores y así poder optimizar los criterios de selección de estos pacientes.

Póster 41

LINFOGRAMA INTRAEPITELIAL: USO DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELIACA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO.

Ignacio Arroyo¹, Paula Amat¹, Irene Pastor-Galán¹, Clara Martínez¹, Maia Bosca², Ana Sanahuja², Marta Ponce², Carolina Martínez³, Victor Merino², Carlos Abril², Inmaculada Mellado¹, Elena Montolio¹, Marcos Rivada¹, Sonia Martí¹, Cristina Soler¹, María José Remigia¹



¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia).

²Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia).

³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia).

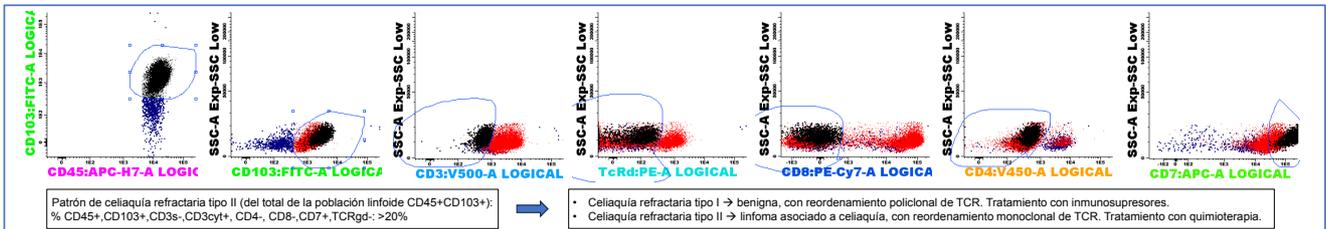
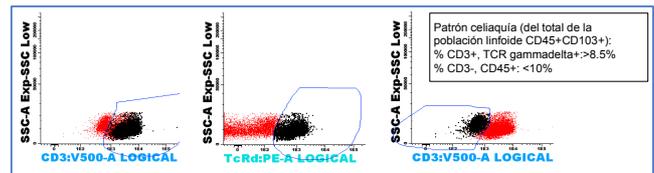
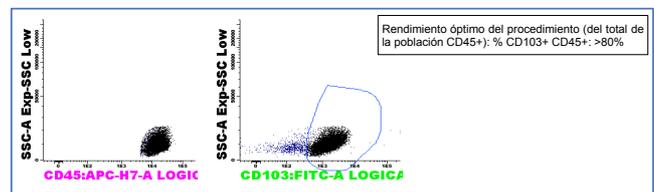


Introducción

La enfermedad celiaca (EC) es una patología intestinal inflamatoria crónica mediada por una respuesta inadecuada del sistema inmune frente al gluten con un aumento de los linfocitos intraepiteliales (LIEs) a nivel duodenal. Es una entidad con un diagnóstico complejo y en un 10% de los pacientes existe discordancia entre la presentación clínica, estudios serológicos y la histología de biopsias duodenales. En estos casos, se ha planteado en numerosas publicaciones el uso de la citometría de flujo para la identificación inmunofenotípica y la cuantificación de los LIEs (CD3+ TCRγδ+) para apoyar en el proceso diagnóstico así como en los casos de EC refractaria.

Materiales y métodos

Se analizaron muestras de biopsia duodenal remitidas desde el servicio de Medicina Digestiva en pacientes con sospecha de EC del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Tras la recepción de la muestra se aplicó el protocolo de desepitelización para la obtención de los LIEs y un posterior marcaje con los anticuerpos monoclonales CD3s, CD3cit, CD4, CD5, CD7, CD8, CD45, CD103 y TCRγδ. Para el análisis inmunofenotípico de los LIEs se utilizó el software Infinicyt vs1.8 y 2.0 (Cytognos). La celularidad mínima adquirida para el estudio se estableció en 1000 eventos CD45+, y el rendimiento óptimo del estudio en más de un 80% de linfocitos CD103+ CD45+. El patrón de paciente sano se estableció en más de un 10% de linfocitos CD3-CD45+ y menos de un 8,5% de linfocitos CD3+ TCRγδ+; mientras que en el patrón de EC se estableció en más de un 8,5% de linfocitos CD3+ TCRγδ+. Se realizó el análisis estadístico con IBM SPSS Statistics.



Resultados

Se incluyeron 90 muestras de 88 pacientes con una mediana de edad de 42 años, de los cuales 20 (22,7%) eran hombres y 68 (77,3%) mujeres. 84 pacientes (95,4%) presentaron clínica antes o durante el estudio, siendo lo más frecuente el dolor abdominal (72,7%), la diarrea (69,3%) y la ferropenia (55,7%). En cuanto al estudio inmunofenotípico, 4 muestras (4,4%) no fueron valorables. De las 86 muestras restantes, 41 (47,7%) presentaron un patrón de paciente sano y 45 (52,3%) un patrón de EC, en contraposición a los resultados de anatomía patológica en los que 30 (36%) pacientes presentaban un patrón compatible con EC, probablemente por la dieta sin gluten. Tras la valoración junto al resto de pruebas complementarias, 33 (37%) pacientes han sido catalogados de EC, 13 (14,6%) de EC refractaria tipo I, y 39 (43,8%) de otras patologías o pacientes sanos. No se detectaron patrones de EC refractaria tipo II, y 4 (4,5%) pacientes no tienen un diagnóstico definitivo. Por tanto, se ha observado que la aplicación de esta técnica tiene una sensibilidad del 91% y una especificidad del 90% en la población analizada.

Conclusiones

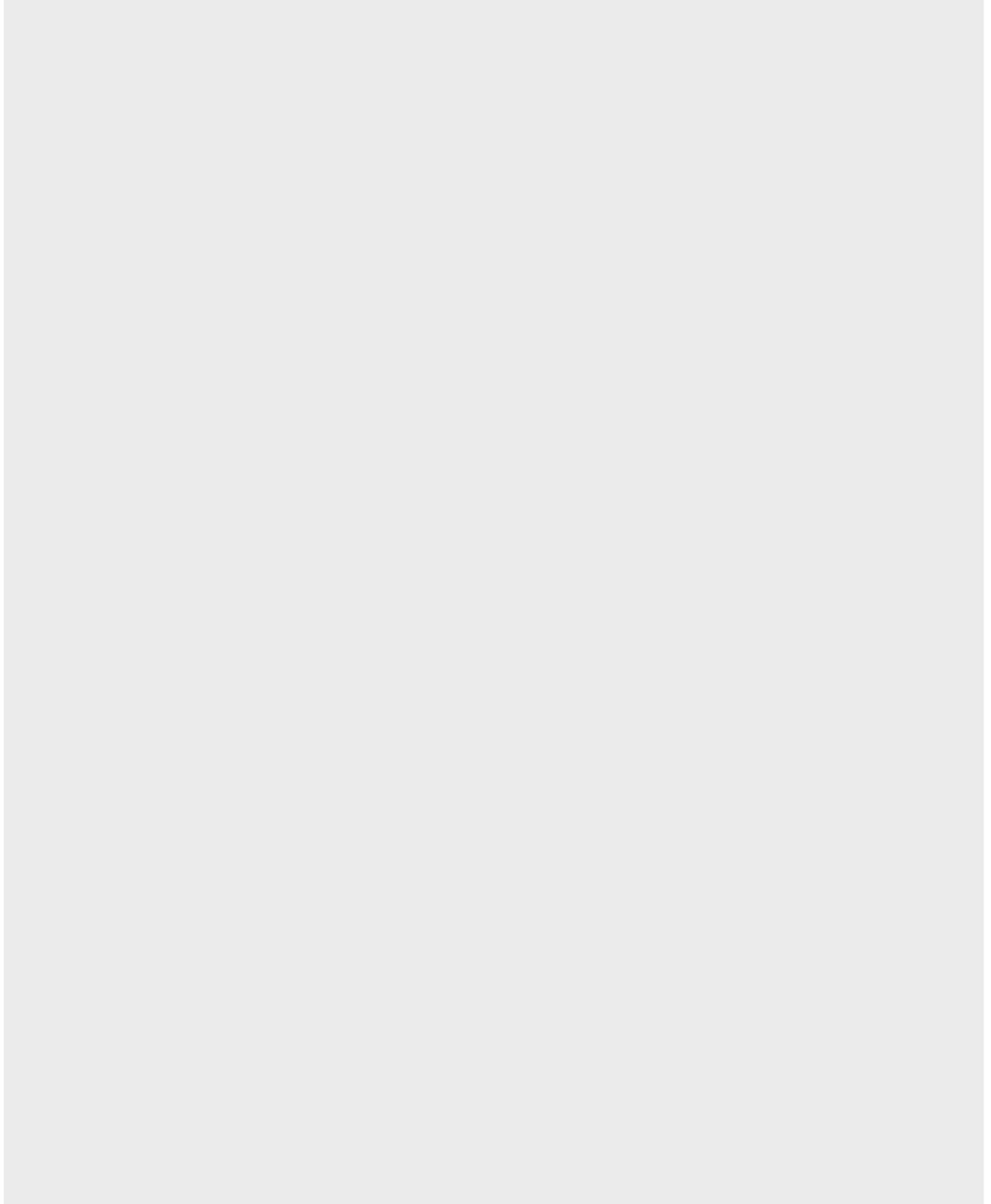
El uso de la citometría de flujo en el diagnóstico de la EC en nuestro centro ofrece una alta sensibilidad y especificidad. Por tanto, se demuestra como una herramienta útil para el apoyo en el diagnóstico de esta enfermedad.

Bibliografía

- Diagnosis of coeliac disease by flow cytometry of intraepithelial lymphocytes: a new 'gold' standard? Kaninika Basu, Hannah Creasey, Nina Bruggemann, Jennifer Stevens, David Bloxham, Jeremy Mark Woodward Frontline Gastroenterology 2022;13:119–125
- Systematic Review and Meta-Analysis: Accuracy of Both Gamma Delta+ Intraepithelial Lymphocytes and Coeliac Lymphogram Evaluated by Flow Cytometry for Coeliac Disease Diagnosis. Fernando Fernández-Bañares, Ana Carrasco, Albert Martín and Maria Esteve Nutrients 2019, 11, 1992
- European Society for the study of Coeliac Disease guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. Abdulkhaliq Al Toma, Umberto Voltam Renata Auricchio, Gemma Castillejo, David Sanders, Christophe Cellier, Chris Mulder, Knut Lundin. United European Gastroenterology 2019
- Flow cytometric determination of aberrant intra-epithelial lymphocytes predicts T cell Lymphoma development more accurately than T cell clonality analysis in Refractory Coeliac Disease. Wiecke Verbeek, Marje Goerres, Mary E von Blomberg et al. Clinical Immunology 2008 126:48-56



Notas



XVIII Reunión de la AVHH, Castellón 2024

Entidades colaboradoras

Diamante +, Diamante, Oro, Plata y Bronce

Patrocinadores

Diamante +



Diamante



Johnson
& Johnson
Innovative
Medicine

sanofi

Oro

abbvie

AstraZeneca

BeiGene

Bristol Myers Squibb™
Celgene | A Bristol Myers Squibb Company



Lilly

NOVARTIS

sobi

Plata

AMGEN®

astellas

Jazz Pharmaceuticals

MENARINI
group

Stemline
A Menarini Group Company

Bronce

Pfizer



NIF: G-97783120
ASOCIACION VALENCIANA DE
HEMATOLOGIA Y
HEMOTERAPIA
AV. DE LA PLATA, 20
46013 VALENCIA

The logo for AVHH, consisting of the lowercase letters 'avhh' in a bold, red, sans-serif font, followed by '.org' in a smaller, red, sans-serif font.

LA REVISTA DE LA AVHH

Rev Val Hematol Hemoter (2024);15

Número 15

Una publicacion periódica de la AVHH

Valencia, febrero de 2024

ISSN

2445-1010 (Internet)

2445-1029 (Ed. Impresa)